

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Xultophy®/Ксалтофај® 100 единици/mL + 3,6 mg/mL раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 mL од растворот содржи 100 единици insulin degludec* и 3,6 mg liraglutide*.

*Произведен во *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК технологија.

Едно претходно наполнето пенкало содржи 3 mL, што е еквивалентно на 300 единици insulin degludec и 10,8 mg liraglutide.

Еден дозен чекор содржи 1 единица insulin degludec и 0,036 mg liraglutide.

За целосна листа на помошни супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар, безбоен, изотоничен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Ксалтофај® е индициран за третман на возрасни со недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 за подобрување на гликемиската контрола како додаток на дијета и физичка активност во комбинација со други орални медицински производи за третман на дијабетес. За резултатите од студиите што се однесуваат на комбинациите и ефектите на гликемиската контрола и проучуваните популациски групи погледнете го делот 4.4, 4.5 и 5.1

4.2 Дозирање и начин на администрирање

Дозирање

Ксалтофај® се администрира супкутано, еднаш дневно. Ксалтофај® може да се примени во кое било време од денот, по можност во истото време.

Ксалтофај® треба да се дозира во согласност со индивидуалните потреби на пациентот. Се препорачува гликемиската контрола да се оптимизира со прилагодување на дозата врз база на плазма гликемијата на гладно.

Може да се јави потреба од прилагодување на дозата ако пациентите имаат зголемена физичка активност, промена во вообичаената исхрана или за време на придружно заболување.

Пациентите коишто заборавиле да земат доза, се препорачува истата да не земат веднаш штом ќе забележат, а потоа да продолжат со вообичаеното дозирање еднаш



[Handwritten signature]

дневно. Секогаш треба да се обезбедат минимум 8 часа помеѓу инјектирањата. Ова исто така важи и кога не е можно администрирање во исто време од денот.

Ксалтофај® се администрира во дозни чекори. Еден дозен чекор содржи 1 единица insulin degludec и 0,036 mg liraglutide. Претходно наполнетото пенкало може да обезбеди од 1 до 50 дозни чекори во една инјекција со инкременти од еден дозен чекор. Максималната дневна доза на Ксалтофај® е 50 дозни чекори (50 единици insulin degludec и 1,8 mg liraglutide). Бројачот на дози на пенкалото го покажува бројот на дозни чекори.

Додавање на орални лекови за намалување на гликемија

Препорачаната почетна доза на Ксалтофај® е 10 дозни чекори (10 единици insulin degludec и 0,36 mg liraglutide).

Ксалтофај® може да се додаде на постоечки орален анти-дијабетичен третман. Кога Ксалтофај® се додава на терапијата со сулфониуреа, треба да се земе предвид намалување на дозата на сулфониуреа (погледнете го делот 4.4).

Префрлување од GLP-1 рецептор агонист

Терапијата со GLP-1 рецептор агонист треба да се прекине пред да се започне со Ксалтофај®. При префрлување од GLP-1 рецептор агонист, препорачаната почетна доза на Ксалтофај® е 16 дозни чекори (16 единици insulin degludec и 0,6 mg liraglutide) (погледнете го делот 5.1). Препорачаната почетна доза не треба да се пречекори. Ако префрлувањето се врши од GLP-1 рецептор агонист со долго дејство (на пр. еднаш неделно дозирање), пролонгираното дејство треба да се земе предвид. Третманот со Ксалтофај® треба да започне во моментот кога би требало да се земе следната доза на GLP-1 рецептор агонист со долго дејство. Внимателно следење на гликемијата се препорачува за време на префрлувањето, како и во следните неколку недели.

Префрлување од кој било инсулински режим што вклучува базална инсулинска компонента

Пред започнување со Ксалтофај® треба да се прекине терапијата со други инсулински режими. При префрлување од која било друга терапијата којашто вклучува базална инсулинска компонента, препорачаната почетна доза на Ксалтофај® е 16 дозни чекори (16 единици insulin degludec и 0,6 mg liraglutide) (погледнете го делот 4.4 и 5.1). Препорачаната почетна доза не треба да се пречекори, но во одредени случаи може да се намали за да се избегне хипогликемија. Внимателно следење на гликемијата се препорачува за време на префрлувањето, како и во следните неколку недели.

Посебни популациски групи

Повозрасни пациенти (≥ 65 години)

Ксалтофај® може да се користи кај повозрасни пациенти. Следењето на гликемијата треба да се интензивира и дозата да се приспособи на индивидуална основа.

Ренално нарушување

Кога Ксалтофај® се користи кај пациенти со лесно, умерено или тешко ренално нарушување, следењето на гликемијата треба да се интензивира и дозата да се прилагоди на индивидуална основа. Ксалтофај® не се препорачува да се користи кај пациенти во краен стадиум на ренална болест (погледнете го делот 5.1 и 5.2).

Хепатално нарушување

Ксалтофај® може да се користи кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. Следењето на гликемијата треба да се интензивира и дозата да се прилагоди на индивидуална основа.

Поради тоа што Ксалтофај® содржи liraglutide, тој не се препорачува да се користи кај пациенти кои имаат тешка форма на хепатално нарушување (погледнете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на Ксалтофај® кај педијатриска популација.

Начин на администрација

Ксалтофај® е наменет само за супкутано администрирање. Ксалтофај® не смее да се дава интравенски или интрамускулно.

Ксалтофај® се инјектира поткожно во пределот на натколеницата, надлактицата или абдоменот. Местото на инјектирање треба секогаш да се ротира во рамките на истата регија со цел да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (погледнете го делот 4.4 и 4.8). За дополнителни инструкции за начинот на администрација, погледнете го делот 6.6.

Содржината на Ксалтофај® не смее да се извлекува со помош на шприц од патронот кој е дел од претходно наполнетото пенкало (погледнете го делот 4.4).

Пациентите треба да се обучат секогаш да користат нова игла. Повеќекратна употреба на инсулински игли за пенкало го зголемува ризикот од блокирање на иглата, што може да доведе до субдозирање или предозирање. Во случај на блокирана игла, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите како да се користи Ксалтофај® коишто доаѓаат заедно со упатството за пациенти (погледнете го делот 6.6).

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на едната или на двете активни супстанции или на која било помошна супстанца од наведените во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ксалтофај® не треба да се користи кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 или за третман на дијабетична кетоацидоза.

Хипогликемија

Хипогликемија може да се јави ако дозата на Ксалтофај® е повисока од потребната. Пропуштање на оброци или непланирана напорна физичка активност може да доведат до хипогликемија. Во комбинација со сулфонилуреа, ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на сулфонилуреа. При придружни заболувања на бубрезите, црниот дроб или болести кои влијаат на надбубрежната жлезда, хипофизата или тироидната жлезда може да се појави потреба од менување на дозата на Ксалтофај®. Пациентите чија контрола на гликемијата е значително подобрена (на пр. со интензивирана терапија) може да почувствуваат промена во вообичаените предупредувачки симптоми на хипогликемијата поради што треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените предупредувачки симптоми (погледнете го делот 4.8) на хипогликемијата може да исчезнат при долготраен дијабетес. Продолжениот ефект на Ксалтофај® може да го одложи опоравувањето од хипогликемија.

Хипергликемија

Несоодветно дозирање и/или прекин на антидијабетичниот третман може да доведе до хипергликемија и потенцијално до хиперосмоларна кома. Во случај на прекинување на терапијата со Ксалтофај®, следете ги внимателно упатствата за иницирање на алтернативна антидијабетична терапија. Покрај тоа, придружни заболувања, пред се



инфекции, може да доведат до хипергликемија и на тој начин да предизвикаат зголемена потреба од антидијабетичен третман. Вообичаено, првите знаци на хипергликемијата се развиваат постепено, во период од неколку часа или дена. Тие вклучуваат жед, зачестено мокрење, гадење, повраќање, поспаност, црвена сува кожа, сува уста и губење на апетитот, како и здив со мирис на ацетон.

Администрација на брзодејствувачки инсулин треба да се земе предвид во случаи на тешка хипергликемија. Нетретираните хипергликемични настани може да доведат до хиперосмоларна кома/дијабетична кетоацидоза, што е потенцијално смртоносно.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Пациентите мора да бидат советувани да вршат континуирана ротација на местото на инјектирање за да го намалат ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулинот и влошена гликемиска контрола по инјектирање на инсулинот на местата со овие реакции. Пријавено е дека ненадејна промена на местото на инјектирање во место коешто не е афектирано може да резултира со хипогликемија. Се препорачува следење на гликемијата по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидијабетичните лекови.

Комбинација на пиоглитазон и инсулински производи

Случаи на срцева слабост биле пријавени кога пиоглитазон бил користен во комбинација со инсулин, особено кај пациенти со ризик фактори за развој на срцева слабост. Ова треба да се има на ум ако се предвидува терапија со комбинација на пиоглитазон и Ксалтофај®. Ако истата се користи, кај пациентите треба да се следат знаци и симптоми на срцева слабост, зголемување на телесната тежина и отоци. Пиоглитазон треба да се прекине доколку се појават какви било влошувања на срцевите симптоми.

Нарушување на видот

Интензивирање на терапијата со инсулин, компонента на Ксалтофај®, со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долгорочните подобрувања на гликемиската контрола го намалуваат ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Создавање антитела

Администрацијата на Ксалтофај® може да предизвика создавање на антитела против insulin degludec и/или liraglutide. Во ретки случаи, присуството на антителата може да наложи прилагодување на дозата на Ксалтофај® со цел да се коригира тенденцијата кон хипер или хипогликемија. Многу мал број пациенти развиле специфични антитела на insulin degludec, антитела кои вкрстено реагираат со хуманиот инсулин или анти-liraglutide антитела после третманот со Ксалтофај®. Создавањето на антитела не се поврзува со намалена ефикасност на Ксалтофај®.

Акутен панкреатитис

Акутен панкреатитис бил забележан при употреба на GLP-1 рецептор агонисти вклучително liraglutide. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за панкреатитис, Ксалтофај® треба да се прекине; доколку се потврди акутен панкреатитис, Ксалтофај® не треба повторно да се администрира.

Несакани дејства врз тироидната жлезда



Несакани дејства врз тироидеата, како што е гушавост беа пријавени во клиничките испитувања со GLP-1 рецептор агонисти вклучително liraglutide, особено кај пациенти кај кои претходно постоело заболување на тироидната жлезда. Кај овие пациенти Ксалтофај® треба да се користи со претпазливост.

Воспаление на цревата и дијабетична гастропареза

Не постои искуство од употреба на Ксалтофај® кај пациенти со воспалително заболување на цревата и дијабетична гастропареза. Од тие причини, Ксалтофај® не се препорачува кај овие пациенти.

Дехидратација

Знаци и симптоми на дехидратација, вклучително и нарушена ренална функција и акутна ренална инсуфициенција биле пријавени во клиничките испитувања со GLP-1 рецептор агонисти вклучително liraglutide, компонента на Ксалтофај®. Пациентите третирани со Ксалтофај® треба да се предупредат дека постои потенцијален ризик од дехидратација поврзана со гастроинтестинални несакани ефекти и да преземат мерки на претпазливост за да спречат губење на течности.

Избегнување грешки со лековите

Пациентите треба секогаш да ја проверуваат етикета на пенкалото пред секое инјектирање за да не дојде до случајно мешање помеѓу Ксалтофај® и другите лекови за дијабетес што се инјектираат.

Пациентите мора визуелно да го потврдат бројот на избрани единици на бројачот на дози на пенкалото. Поради тоа, барање за пациентите за самоадминистрирање е тие да може да го прочитаат бројачот на дози на пенкалото. Пациентите кои се слепи или со оштетен вид мора да се советуваат секогаш да побараат помош од друго лице коешто нема проблеми со видот и е обучено за начинот на употреба на медицинското средство за администрација на инсулин.

За да се избегнат грешки при дозирање и потенцијално предозирање, пациентите и здравствените работници никогаш не треба да користат шприц за да го извлечат медицинскиот производ од патронот на претходно наполнетото пенкало.

Во случај на блокирани игли, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите како да се користи Ксалтофај® во упатството за употреба за пациенти (погледнете го делот 6.6).

Аспирација поврзана со општа анестезија или длабока седација

Пријавени се случаи на пулмонална аспирација кај пациенти кои примаат GLP-1 рецептор агонисти кои биле подложени на општа анестезија или длабока седација. Затоа, зголемениот ризик од резидуална содржина на желудникот поради одложено празнење на желудникот (погледнете го делот 4.8) треба да се земе предвид пред да се извршат процедури со општа анестезија или длабока седација.

Неиспитани популациски групи

Префрлување на Ксалтофај® од дози на базален инсулин < 20 и > 50 единици не е испитано.

Не постојат терапевтски искуства за пациенти со конгестивно срцево заболување класа IV според Американската асоцијација за срце (NYHA) и од таа причина Ксалтофај® не е препорачан за употреба кај овие пациенти.

Помошни супстанции

Ксалтофај® содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, така што медицинскиот производ во суштина е „без натриум“.



Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се забележат.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Фармакодинамски интеракции

Не се правени истражувања за интеракција со Ксалтофај®.

Голем број супстанции влијаат врз метаболизмот на гликозата поради што може да се јави потреба од прилагодување на дозата на Ксалтофај®.

Следните супстанции може да ја намалат потребата од Ксалтофај®:

Анти-дијабетични лекови, МАО-инхибитори (МАОИ), бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции може да ја зголемат потребата од Ксалтофај®:

Орални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тироидни хормони, симпатомиметици, хормон за раст и даназол.

Бета-блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемијата.

Октреотид/ланреотид може или да ја зголеми или да ја намали потребата од Ксалтофај®.

Алкохолот може да го интензивира или намали хипогликемичниот ефект на Ксалтофај®.

Фармакокинетски интеракции

Ин-витро податоците укажуваат на тоа дека потенцијалот за фармакокинетски интеракции со други лекови поврзани со CYP интеракција и врзувањето со протеини е мал како за liraglutide така и за insulin degludec.

Малото одложување на желудочното празнење со liraglutide може да влијае врз апсорпцијата на оралните лекови. Студиите за интеракција не покажале клинички релевантно одложување на апсорпцијата.

Варфарин и други кумарински деривати

Студија за интеракција не е направена. Не може да се исклучи клинички значајна интеракција со активни супстанции со слаба растворливост или тесен терапевтски индекс како што е варфаринот. По започнување на третманот со Ксалтофај® кај пациенти кои примаат варфарин или други кумарински деривати се препорачува почесто следење на Меѓународниот нормализиран сооднос. (International Normalised Ratio)

Парацетамол

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на парацетамол по единечна доза од 1,000 mg. C_{max} на парацетамол е намален за 31%, а средниот t_{max} одложен до 15 мин. Нема потреба од прилагодување на дозата при паралелна употреба со парацетамол.

Аторвастатин

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на аторвастатин до клинички релевантен степен по администрирање на единечна доза од 40 mg аторвастатин. Според тоа, не е потребно прилагодување на дозата на аторвастатин кога се дава со liraglutide. C_{max} на аторвастатин е намален за 38%, а средниот t_{max} одложен од 1 час до 3 часа со liraglutide.

Гризеофулвин

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на гризеофулвин по администрирање на единечна доза на гризеофулвин од 500 mg. C_{max} на гризеофулвин е покачен за 37%

додека средниот $t_{\max}$ не се променил. Нема потреба од прилагодување на дозите на гризеофулвин и другите соединенија со ниска растворливост и висока пропустливост.

Дигоксин

Администрирање на единечна доза дигоксин 1 mg со liraglutide резултира со намалување на AUC на дигоксин за 16%; $C_{\max}$ е намален за 31%. Средното време до максималната концентрација на дигоксин ($t_{\max}$) е одложено од 1 до 1,5 час. Според овие резултати, нема потреба од прилагодување на дозите на дигоксин.

Лизиноприл

Администрирање на единечна доза лизиноприл 20 mg со liraglutide резултира со намалување на AUC на лизиноприл за 15%; $C_{\max}$ е намален за 27%. Средниот $t_{\max}$ на лизиноприл е одложен од 6 часа до 8 часа со liraglutide. Според овие резултати, нема потреба од прилагодување на дозата на лизиноприл.

Орални контрацептиви

Liraglutide го намалил $C_{\max}$ на етинилистирадиол и на левоноргестрел за 12% односно 13% по земање единечна доза на орална контрацептивна таблета. $T_{\max}$ е одложен за 1,5 часа со liraglutide кај двете соединенија. Нема клинички релевантно дејство врз севкупната изложеност на етинилестрадиол или левоноргестрел. Според тоа, контрацептивниот ефект се очекува да биде непроменет кога се администрираат заедно со liraglutide.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат клинички сознанија за употребата на Ксалтофај®, insulin degludec или liraglutide кај бремени жени. Ако пациентката сака да забремени, или забремени, третманот со Ксалтофај® треба да се прекине.

Студиите со insulin degludec за репродукција кај животни не откриваат никакви разлики помеѓу insulin degludec и хуманиот инсулин во поглед на ембриотоксичност и тератогеност. Студиите со liraglutide кај животни покажуваат репродуктивна токсичност, погледнете го делот 5.3. Потенцијален ризик за луѓето е непознат.

Доење

Не постојат клинички сознанија за употреба на Ксалтофај® за време на доење. Не е познато дали insulin degludec или liraglutide се излучуваат во мајчиното млеко. Поради недостиг од искуство, Ксалтофај® не треба да се користи за време на доење. Кај стаорци, insulin degludec се излучува во млекото; концентрацијата во млекото е помала отколку во плазмата. Студиите врз животни покажуваат дека трансферот на liraglutide и метаболити со слична структура во мајчиното млеко е низок. Претклиничките студии со liraglutide покажуваат намалување на неонаталниот раст кај стаорци цицалчиња (погледнете го делот 5.3).

Плодност

Не постои клиничко искуство со Ксалтофај® во врска со плодност. Студиите врз животни со insulin degludec не открија несакани дејства врз плодноста. Освен благо опаѓање на бројот на живи импланти, студиите врз животни со liraglutide не укажуваат на штетни дејства во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини



Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример, возење автомобил или ракување со машини).

На пациентите мора да им се советува дека треба да преземат мерки на претпазливост додека возат поради опасност од хипогликемија. Ова е особено важно за пациенти коишто имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемијата или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во вакви околности, неопходна е претпазливост при давање препорака за возење.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Во клиничката развојна програма за Ксалтофај[®] беа вклучени околу 1.900 пациенти третирани со Ксалтофај[®].

Најчесто пријавувани несакани реакции за време на терапијата со Ксалтофај[®] беа хипогликемија и гастроинтестиналните несакани реакции (погледнете го делот „Опис на селектирани несакани реакции“ подолу).

Табеларен приказ на несакани реакции

Несаканите реакции врзани за Ксалтофај[®] се прикажани подолу, наведени според класа органски систем и зачестеност. Категориите на зачестеност се дефинирани како: многу вообичаени ($\geq 1/10$); вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$) и непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1 Несакани реакции пријавени во контролирани студии, фаза 3

MedDRA Класа органски систем	Зачестеност	Несакани реакции на лекот
Нарушување на имунолошкиот систем	Невообичаени	Уртикарија
	Невообичаени	Хиперсензитивност
	Непознати	Анафилактична реакција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу вообичаени	Хипогликемија
	Вообичаени	Намален апетит
	Невообичаени	Дехидрација
Нарушувања на нервниот систем	Вообичаени	Вртоглавица
	Невообичаени	Дисгезија
Гастроинтестинални нарушувања	Вообичаени	Гадење, дијареа, повраќање, опстипација, диспепсија, гастритис, болки во стомакот, гастроезофагеален рефлукс, абдоминална дистензија
	Невообичаени	Поддргнување, надуеност
	Непознати	Панкреатитис (вклучувајќи некротизирачки панкреатитис) Одложено празнење на желудник Интестинална опструкција [†]
Хепатобилијарни нарушувања	Невообичаени	Холелитијаза

	Невообичаени	Холециститис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Невообичаени	Осип
	Невообичаени	Пруритус
	Невообичаени	Липодистрофија стекната
	Непознати	Кожна амилоидоза [†]
Општи нарушувања и состојба на местото на апликација	Вообичаени	Реакција на местото на инјектирање
	Непознати	Периферен оток
Истражување	Вообичаени	Зголемено ниво на липаза
	Вообичаени	Зголемено ниво на амилаза
	Невообичаени	Забрзана работа на срцето

[†]ADR од постмаркетиншки извори.

Опис на селектирани несакани реакции

Хипогликемија

Хипогликемија може да се појави ако дозата на Ксалтофај[®] е повисока од потребната. Тешка хипогликемија може да доведе до бессознание и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно оштетување на мозочните функции или дури и смрт. Симптомите на хипогликемија обично се јавуваат ненадејно. Тие може да вклучуваат студена пот, студена бледа кожа, замор, нервоза или тремор, вознемиреност, невообичаен замор или слабост, конфузија, тешкотии во концентрацијата, поспаност, прекумерна глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитации. За зачестеност на хипогликемијата, погледнете го делот 5.1.

Алергиски реакции

Алергиски реакции (што се манифестираат со знаци и симптоми како што се уртикарија (0,3% од пациентите третирани со Ксалтофај[®]), осип (0,7%), пруритус (0,5%) и/или оток на лицето (0,2%)) се пријавени за Ксалтофај[®]. Неколку случаи на анафилактички реакции со дополнителни симптоми како што се хипотензија, палпитации, отежнато дишење и едем се пријавени при употреба на liraglutide на пазарот. Анафилактичките реакции можат потенцијално да бидат опасни по животот.

Гастроинтестинални несакани реакции

Гастроинтестинални несакани реакции можат да се случат почесто на почеток на терапијата со Ксалтофај[®] и обично се намалуваат за неколку дена или недели со континуиран третман. Гадење беше пријавено кај 7,8% од пациентите, но за поголемиот дел од пациентите беше од минлива природа. Процентот на пациенти кои неделно пријавуваа гадење во кој било момент за време на третманот изнесуваше под 4%. Дијареа и повраќање беа пријавени кај 7,5% односно 3,9% од пациентите. Зачестеноста на гадење и дијареа беше „вообичаена“ кај Ксалтофај[®] и „многу вообичаена“ кај liraglutide. Покрај тоа, пријавени беа констипација, диспепсија, гастритис, болки во стомакот, гастроезофагеален рефлукс, абдоминална дистензија, подждригнување, надуеност и намален апетит кај 3,6% од пациентите третирани со Ксалтофај[®].

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање (вклучително хематом, болка, крварење, еритем, нодули, оток, дисколорација, чешање, топлина и грутка на местото на инјектирање) беа пријавени кај 2,6% од пациентите третирани со Ксалтофај[®]. Овие реакции најчесто беа благи и минливи и вообичаено исчезнуваа во тек на континуираниот третман.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Липодистрофија (вклучително липохипертрофија, липоатрофија) и кожна амилоидоза може да се појават на местото на инјектирање, како и одложена локална апсорпција на



инсулинот. Континуирано ротирање на местото на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне при намалување или спречување на овие реакции (погледнете го делот 4.4).

Забрзана работа на срцето

Средно зголемување на срцевиот ритам од 2 до 3 отчукувања во минута од почетниот беше забележано во клиничките испитувања со Ксалтофај®. Во студијата LEADER не беше забележано долгорочно клиничко влијание на зголемената срцева фреквенција врз ризикот од кардиоваскуларни настани со liraglutide (составен дел на Ксалтофај®) (погледнете го делот 5.1)

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

Пријавување на сомнеж за несакани реакции по одобрување на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист-ризик за медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св.Кирил и Методиј“ бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Што се однесува до предозирање со Ксалтофај®, достапни се ограничени податоци.

Хипогликемија може да се развие ако пациентот се дозира со повеќе Ксалтофај® отколку што е потребно:

- Лесни хипогликемични епизоди можат да се третираат со орална примена на гликоза или други производи кои содржат шеќер. Според тоа, се препорачува пациентот секогаш да носи производи кои содржат шеќер.
- Тешки хипогликемични епизоди, кои пациентот не може сам да ги третира, може да се третираат со глукагон кој се применува интрамускулно, поткожно или интраназално од страна на обучено лице, или со гликоза дадена интравенозно од страна на лекар. Гликозата мора да се даде интравенозно ако пациентот не реагира на глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето, се препорачува на пациентот да му се дадат орални јаглехидрати за да се спречи релапс.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се користат за дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање со долго дејство АТС код: A10AE56

Механизам на дејствување

Ксалтофај® е комбиниран производ составен од insulin degludec и liraglutide кој има комплементарни механизми на дејствување со цел да ја подобри контролата на гликемија.

Insulin degludec е базален инсулин кој при супкутанa администрација формира растворливи мулти-хексамери создавајќи депо од каде insulin degludec постојано и полака се апсорбира во крвотокот што води кон рамномерно и стабилно намалување на гликемијата со ниска ден-за-ден варијабилност во делување на инсулинот.

Insulin degludec специфично се врзува со рецепторот на хуманиот инсулин и резултира со исти фармаколошки ефекти како хуманиот инсулин.

Ефектот на insulin degludec во намалување на нивото на гликемијата се должи на олеснето навлегување на гликозата преку врзување на инсулинот со рецепторите на мускулните и масните клетки и со истовремена инхибиција на ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

Liraglutide е GLP-1 аналог со 97% секвентна хомологност со хуманиот GLP-1, кој се врзува и го активира рецепторот GLP-1 (GLP-1R). По поткожна администрација, долготрајниот профил на дејството се базира врз три механизми: авто-асоцијација, што резултира со бавна апсорпција; врзување со албумин; и повисока ензимска стабилност кон дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) и ензими на неутрална ендопептидаза (НЕП), што резултира со долг полу-живот во плазмата.

Дејството на liraglutide се посредува преку специфична интеракција со GLP-1 рецепторите и ја подобрува гликемиската контрола со намалување на нивото на гликемија на гладно и постпрандијалната гликемија. Liraglutide ја стимулира секрецијата на инсулинот и ја намалува несоодветно високата секреција на глюкагонот на гликозно-зависен начин. На тој начин, кога нивото на гликозата во крвта е високо, се стимулира секрецијата на инсулинот, додека секрецијата на глюкагонот се инхибира. Спротивно на тоа, при хипогликемија, liraglutide ја намалува секрецијата на инсулинот, а не ја нарушува секрецијата на глюкагонот. Механизмот кој го намалува нивото на гликозата во крвта вклучува и минорно одложување на празнењето на желудникот.

Liraglutide ги намалува телесната тежина и количеството на масно ткиво преку механизми кои вклучуваат намалување на чувството на глад и намалување на енергетскиот внес.

GLP-1 е физиолошки регулатор на апетит и внес на храна, но точниот механизам на дејство не е целосно јасен. Во студии врз животни, периферната администрација на liraglutide довела до навлегување во одредени регии во мозокот кои се вклучени во регулирање на апетитот, каде liraglutide, преку специфично активирање на GLP-1R, ги зголемил клучните сигнали на ситост и ги намалил клучните сигнали на глад, што довело до намалување на телесната тежина.

GLP-1 рецепторите исто така се изразени на специфични места во срцето, васкуларното стебло, имунолошкиот систем и бубрезите. Кај модели на глувци со атеросклероза, liraglutide ја превенирал прогресијата на плаките во аортата и ја намалил инфламацијата во плаките. Дополнително, liraglutide имал позитивен ефект врз плазматските липиди. Liraglutide не ја намалил големината на веќе формирани плаки.

Фармакодинамски дејства

Ксалтофај® има стабилен фармакодинамски профил со траење на дејство кое резултира од комбинацијата на индивидуалните профили на дејство на insulin degludec и liraglutide што овозможува администрирање на Ксалтофај® еднаш дневно во секое време од денот, со или без оброк. Ксалтофај® ја подобрува гликемиската контрола преку континуирано намалување на гликемијата на гладно и постпрандијалната гликемија после сите оброци.

Намалувањето на постпрандијалната гликемија било потврдено со 4 часовен субстудиски тест со стандардизиран оброк кај пациенти неконтролирани само со метформин или во комбинација со пиоглитазон. Ксалтофај® ја намалил екскурзијата на постпрандијалната гликемија (во просек повеќе од 4 часа) значително повеќе од insulin degludec. Резултатите биле слични за Ксалтофај® и liraglutide.

Клиничка ефикасност и безбедност

Безбедноста и ефикасноста на Ксалтофај® била евалуирана во седум рандомизирани, контролирани, фаза 3 студии со паралелни групи, кај различни популации на субјекти со дијабетес тип 2 дефинирани преку претходниот антидијабетичен третман. Компаратори биле базален инсулин, GLP-1 PA терапија, плацебо и базал-болус третман.

Студиите биле во времетраење од 26 недели, со рандомизирање помеѓу 199 и 833

пациенти на Ксалтофај®. Една студија била понатаму продолжена на 52 недели. Во сите студии почетната доза била дадена според упатството и бил користен двапати-неделен титрациски режим за Ксалтофај® (Видете табела 2). Истиот титрациски алгоритам бил користен за компараторот базален инсулин. Во шест студии, Ксалтофај® покажал клинички и статистички значајни подобрувања во гликемиската контрола во споредба со компараторот мерено преку гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), додека во една студија било покажано слично намалување на HbA_{1c} во двата третмани.

Табела 2 Титрација на Ксалтофај®

Плазма гликемија на гладно*		Прилагодување на дозата (двапати неделно) Ксалтофај® (дозни чекори)
mmol/L	mg/dL	
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	+2

* Само-измерена гликемија во плазма. Во студија која го испитувала Ксалтофај како додатна терапија на сулфониуреа, целната вредност била 4,0–6,0 mmol/L.

- Гликемска контрола

Додатна терапија на орални лекови за намалување на гликемија

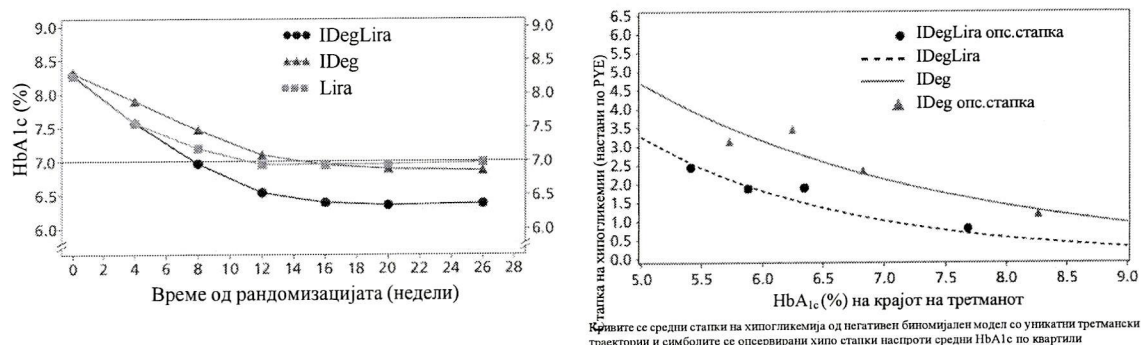
Додавање на Ксалтофај® на терапија само со метформин или во комбинација со пиоглитазон во 26-неделна рандомизирана контролирана, отворена студија резултирало 60,4% од пациентите третирани со Ксалтофај® да постигнат целно ниво на HbA_{1c} <7% без потврдени хипогликемични епизоди по третман од 26 недели. Процентот беше значително поголем од процентот забележан со insulin degludec (40,9%, сооднос на веројатност 2.28, $p < 0,0001$) и сличен на соодносот забележан со liraglutide (57,7%, сооднос на веројатност 1.13, $p=0,3184$). Клучните резултати од студијата се набројани во Слика 1 и Табела 3.

Стапките на потврдена хипогликемија беа пониски со Ксалтофај® одошто со insulin degludec без оглед на гликемиската контрола, видете Слика 1. Стапката на тешка хипогликемија дефинирана како епизода за која била потребна помош од друга личност, по пациентова година на изложеност (процент на пациенти) била 0,01 (2 од 825 пациенти) за Ксалтофај®, 0,01 (2 од 412 пациенти) за insulin degludec и 0,00 (0 од 412 пациенти) за liraglutide. Стапката на ноќни хипогликемии беше слична со Ксалтофај® и insulin degludec.

Пациентите третирани со Ксалтофај® сепак истражуваат помалку гастроинтестинални несакани ефекти, отколку пациентите третирани со liraglutide. Ова може да биде резултат на поспоротото зголемување на дозата на liraglutide за време на иницијацијата на третманот кога бил користен Ксалтофај® споредено со користење на liraglutide како монотерапија.

Ефикасноста и безбедноста на Ксалтофај® биле одржани до 52 недели од третманот. Намалувањето на HbA_{1c} од почетната вредност до 52 недели било 1,84% со Ксалтофај® со проценета разлика во третманот од -0,65% во споредба со liraglutide ($p<0,0001$) и -0,46% во споредба со insulin degludec ($p<0,0001$). Телесната тежина била

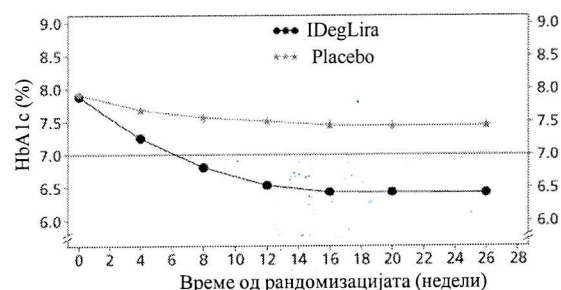
намалена за 0,4 kg со проценета разлика при третманот помеѓу Ксалтофај® и insulin degludec од -2,80 kg ($p < 0.0001$), и стапката на потврдена хипогликемија останала 1,8 настани по пациентова година на изложеност со одржување на значително намалување на вкупниот ризик за потврдена хипогликемија во споредба со insulin degludec.



IDegLira=Ксалтофај, IDeg=insulin degludec, Lira=liraglutide, PYE=пациентова година на изложеност

Слика 1 Среден HbA_{1c} (%) по недела од третманот (лево) и стапка на потврдена хипогликемија по пациентова година на изложеност наспроти среден HbA_{1c} (%) (десно) кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 несоодветно контролирани само со метформин или во комбинација со пиоглитазон.

Ксалтофај® додаден на терапија со сулфониуреа кога се користи како монотерапија или во комбинација со метформин беа испитувани за време на 26-неделна, рандомизирана, плацебо-контролирана, двојно-слепа, студија. Клучните резултати од студијата се дадени во Слика 2 и Табела 3.



IDegLira=Ксалтофај®

Слика 2 Среден HbA_{1c} (%) по недела од третманот кај пациенти со дијабетес мелитус несоодветно контролирани само со сулфониуреа или во комбинација со метформин

Стапката на тешки хипогликемии по пациентова година на изложеност изнесуваше 0,01 (2 пациенти од 288) за Ксалтофај®, а за плацебо 0,00 (0 пациенти од 146).

Табела 3 Резултати на 26 недели-додатна терапија на орални антихипергликемични медицински производи

Додатна терапија на метформин±пиоглитазон	Додатна терапија на сулфониуреа ±метформин
---	--

	Ксалтофај®	Insulin degludec	Liraglutide	Ксалтофај®	Плацебо
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Почеток→Крај на студија Средна промена Проценета разлика	8.3→6.4 -1.91	8.3→6.9 -1.44 -0.47 ^{AB} [-0.58; -0.36]	8.3→7.0 -1.28 -0.64 ^{AB} [-0.75; -0.53]	7.9→6.4 -1.45	7.9→7.4 -0.46 -1.02 ^{AB} [-1.18; -0.87]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7% Сите пациенти Проценет сооднос на веројатност	80.6	65.1 2.38 ^B [1.78; 3.18]	60.4 3.26 ^B [2.45; 4.33]	79.2	28.8 11.95 ^B [7.22; 19.77]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} ≤6.5% Сите пациенти Проценет сооднос на веројатност	69.7	47.5 2.82 ^B [2.17; 3.67]	41.1 3.98 ^B [3.05; 5.18]	64.0	12.3 16.36 ^B [9.05; 29.56]
Стапка на потврдена хипогликемија* по пациентова година на изложеност (процент на пациенти) Проценет сооднос	1.80 (31.9%)	2.57 (38.6%) 0.68 ^{AC} [0.53; 0.87]	0.22 (6.8%) 7.61 ^B [5.17; 11.21]	3.52 (41.7%)	1.35 (17.1%) 3.74 ^B [2.28; 6.13]
Телесна тежина (kg) Почеток→Крај на студија Средна промена Проценета разлика	87.2→86.7 -0.5	87.4→89.0 1.6 -2.22 ^{AB} [-2.64; -1.80]	87.4→84.4 -3.0 2.44 ^B [2.02; 2.86]	87.2→87.7 0.5	89.3→88.3 -1.0 1.48 ^B [0.90; 2.06]
FPG (mmol/L) Почеток→Крај на студија Средна промена Проценета разлика	9.2→5.6 -3.62	9.4→5.8 -3.61 -0.17 [-0.41; 0.07]	9.0→7.3 -1.75 -1.76 ^B [-2.0; -1.53]	9.1→6.5 -2.60	9.1→8.8 -0.31 -2.30 ^B [-2.72; -1.89]
Крај на студијата Insulin degludec (единици) Liraglutide (mg) Проценета разлика, доза на ins. degludec.	38 1.4	53 - -14.90 ^{AB} [-17.14; -12.66]	- 1.8	28 1.0	- - -

Почеток, Крај на студија и опсервирани вредности на промена Последна опсервација направена. 95% интервал на доверба дадено во "I"

*Потврдена хипогликемија дефинирана како тешка хипогликемија (епизода која бара асистенција на друго лице) и/или минорна хипогликемија (плазматска гликемија <3,1 mmol/L без оглед на симптомите)

A Крајни резултати со потврдена супериорност на Ксалтофај® vs компаратор

B p<0,0001

C p<0,05

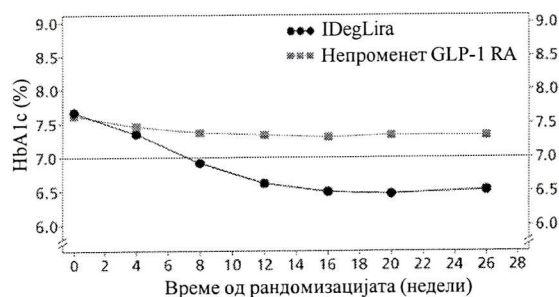
Во отворена клиничка студија во која се споредувале ефикасноста и безбедноста на Ксалтофај® и insuline glargine 100 единици/mL, и двата како додаток на SGLT2 ± OAD, Ксалтофај® бил супериорен во однос на insulin glargine во намалување на просечниот HbA_{1c} по 26 недели за 1,9% (од 8,2% до 6,3%) наспроти 1,7% (од 8,4% на 6,7%) со проценета разлика во третманот од -0,36% [-0,50; -0,21]. Споредено со почетните вредности, Ксалтофај® резултираше со непроменета просечна телесна тежина во споредба со зголемување на просечната телесна тежина од 2,0 kg кај пациенти третирани со insuline glargine (проценета разлика во третманот -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Процентот на пациенти коишто искусиле тешка хипогликемија или симптоматска хипогликемија докажана со мерење на плазма гликемијата бил 12,9% во групата третирана со Ксалтофај® и 19,5% во групата третирана со insulin glargine (проценет сооднос на третманот 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Просечната дневна доза инсулин на

крајот од студијата изнесувала 36 единици за пациентите третирани со Ксалтофај® и 54 единици за пациентите третирани со insulin glargine.

Префрлување од терапија со GLP-1 рецептор агонисти

Префрлување од GLP-1 рецептор агонисти на Ксалтофај® во споредба со непроменета терапија со GLP-1 рецептор агонисти (дозирано според упатство) се испитувани во 26-неделна, рандомизирана, отворена, студија кај пациенти со дијабетес тип 2 несоодветно контролирани со GLP-1 рецептор агонисти и метформин како монотерапија (74,2%) или во комбинација со пиоглитазон (2,5%), сулфониуреа 21,2%) или и двата (2,1%).

Клучните резултати од студијата се дадени во Слика 3 и Табела 4.



IDegLira= Ксалтофај®, GLP-1 RA=GLP-1 рецептор агонист

Слика 3 Среден HbA_{1c} (%) при неделен третман кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 несоодветно контролирани со GLP-1 рецептор агонисти

Стапката на тешка хипогликемија по пациентова година на изложеност изнесуваше 0,01 (1 пациент од 291) за Ксалтофај®, а 0,00 (0 пациенти од 199) за GLP-1 рецептор агонисти.

Табела 4 Резултати од 26-неделна студија –Префрлување од GLP-1 рецептор агонисти

	Префрлување од GLP-1 рецептор агонист	
	Ксалтофај®	GLP-1 рецептор агонист
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Почеток→Крај на студија	7.8→6.4	7.7→7.4
Средна промена	-1.3	-0.3
Проценета разлика		-0.94 ^{AB} [-1.11; -0.78]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7%		
Сите пациенти	75.3	35.6
Проценет сооднос на веројатност		6.84 ^B [4.28; 10.94]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} ≤6.5%		
Сите пациенти	63.0	22.6
Проценет сооднос на веројатност		7.53 ^B [4.58; 12.38]
Стапка на потврдени хипогликемии по пациентова година на изложеност * (процент на пациенти)	2.82 (32.0%)	0.12 (2.8%)
Проценет сооднос		25.66 ^B [10.63; 60.51]
Телесна тежина (kg)		
Почеток→Крај на студија	95.6→97.5	95.5→94.7
Средна промена	2.0	-0.8
Проценета разлика		2.89 ^B [2.17; 3.62]
FPG (mmol/L)		
Почеток→Крај на студија	9.0→6.0	9.4→8.8
Средна промена	-2.98	-0.60
Проценета разлика		-2.64 ^B [-3.03; -2.25]
Доза-Крај на студија Insulin degludec (единици)	43	Дозата на GLP-1 рецептор агонист требаше да

Liraglutide (mg) Проценета разлика, доза на insulin degludec	1.6	продолжи непроменета од почетната доза
---	-----	--

Почеток, Крај на студија и опсервирани вредности на промена Последна опсервација направена 95% интервал на доверба дадено во [J]

*Потврдена хипогликемија дефинирана како тешка хипогликемија (епизода која бара асистенција на друго лице) и/или минорна хипогликемија (плазма гликемија <3,1 mmol/L без оглед на симптомите)

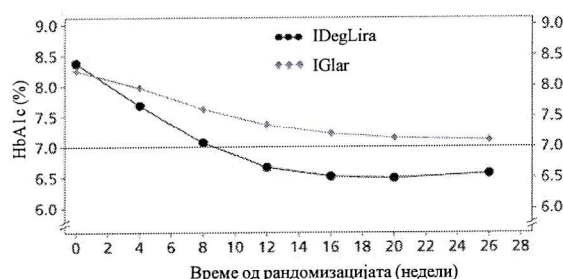
A Крајни резултати со потврдена супериорност на Ксалтофај® vs компаратор

B $p < 0,001$

Префрлување од терапија со базален инсулин

Префрлување на пациенти од insulin glargine (100 Единици/mL) на Ксалтофај® или интензивирање на терапијата на insulin glargine кај пациенти коишто се несоодветно контролирани со insulin glargine (20 – 50 единици) и метформин беше проучувано во 26 неделна клиничка студија. Максималната дозволена доза во клиничката студија била 50 дозни чекори за Ксалтофај®, додека пак за insulin glargine немало максимална доза. 54,3% од пациентите третирани со Ксалтофај® го постигнале целното ниво на HbA_{1c} <7% без потврдени хипогликемиски епизоди наспроти 29,4% пациенти третирани со insulin glargine (сооднос на веројатност 3,24, $p < 0,001$).

Клучните резултати од студијата се дадени во Слика 4 и Табела 5.



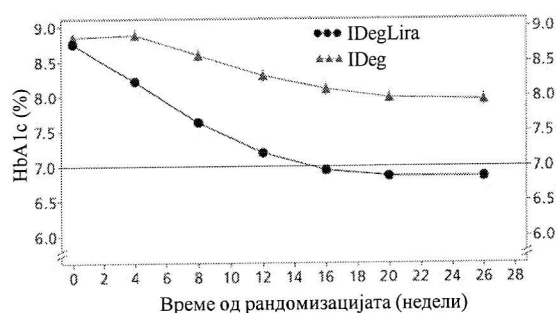
IDegLira= Ксалтофај®, IGlar=insulin glargine

Слика 4 Среден HbA_{1c} (%) по недела од третманот кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 несоодветно контролирани со insulin glargine

Стапката на тешки хипогликемии по пациентова година на изложеност (процент на пациенти) изнесувала 0,00 (0 пациент од 278) за Ксалтофај® и 0,01 (1 пациент од 279) за insulin glargine. Стапката на ноќни хипогликемиски настани беше сигнификантно пониска со Ксалтофај® споредено со insulin glargine (проценет сооднос на третман 0,17, $p < 0,001$).

Во втората студија, префрлувањето од базален инсулин на Ксалтофај® или insulin degludec било испитувано во 26-неделна рандомизирана, двојно слепа студија кај пациенти коишто биле несоодветно контролирани со базален инсулин (20-40 единици) и метформин како монотерапија или во комбинација со сулфониуреа/глиниди. Базалниот инсулин и сулфониуреа/глинидите биле прекинати за време на рандомизацијата. Максималната дозволена доза била 50 дозни чекори за Ксалтофај® и 50 единици за insulin degludec. 48,7% од пациентите третирани со Ксалтофај® го постигнале целното ниво на HbA_{1c} <7% без потврдени хипогликемиски епизоди. Ова беше сигнификантно повисок процент од процентот опсервиран со insulin degludec (15,6%, сооднос на веројатност 5,57, $p < 0,0001$). Клучните резултати од студијата се дадени во Табела 5 и Слика 5.





IDegLira= Ксалтофај®, IDeg=insulin degludec

Слика 5 Среден HbA_{1c} (%) по недели од третманот кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 несоодветно контролирани со базален инсулин

Стапката на тешки хипогликемии по пациентова година на изложеност (процент на пациенти) беше 0,01 (1 пациент од 199) за Ксалтофај® и 0,00 (0 пациент од 199) за insulin degludec. Стапката на ноќни хипогликемиски настани беше слична кај третманот со Ксалтофај® и insulin degludec.

Табела 5 Резултати во 26-неделни студии - Префрлување од базален инсулин

	Префрлување од insulin glargine (100 единици/mL)		Префрлување од базален инсулин (NPH, insulin detemir, insulin glargine)	
	Ксалтофај®	Insulin glargine, без ограничување на дозата	Ксалтофај®	insulin degludec, макс. дозволени 50 единици
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%)				
Почеток→Крај на студија	8.4→6.6	8.2→7.1	8.7→6.9	8.8→8.0
Средна промена	-1.81	-1.13	-1.90	-0.89
Проценета разлика		-0.59 ^{AB} [-0.74;-0.45]		-1.05 ^{AB} [-1.25;-0.84]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7%				
Сите пациенти	71.6	47.0	60.3	23.1
Процент сооднос на веројатност		3.45 ^B [2.36;5.05]		5.44 ^B [3.42;8.66]
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} ≤6.5%				
Сите пациенти	55.4	30.8	45.2	13.1
Процент сооднос на веројатност		3.29 ^B [2.27;4.75]		5.66 ^B [3.37;9.51]
Стапка на потврдена хипогликемија* по пациентова година на изложеност (процент на пациенти)				
Процент сооднос	2.23 (28.4%)	5.05 (49.1%)	1.53 (24.1%)	2.63 (24.6%)
		0.43 ^{AB} [0.30;0.61]		0.66 [0.39;1.13]
Телесна тежина (kg)				
Почеток→Крај на студија	88.3→86.9	87.3→89.1	95.4→92.7	93.5→93.5
Средна промена	-1.4	1.8	-2.7	0.0
Проценета разлика		-3.20 ^{AB} [-3.77;-2.64]		-2.51 ^B [-3.21;-1.82]
FPG (mmol/L)				
Почеток→Крај на студија	8.9→6.1	8.9→6.1	9.7→6.2	9.6→7.0
Средна промена	-2.83	-2.77	-3.46	-2.58
Проценета разлика		-0.01 [-0.35;0.33]		-0.73 ^C [-1.19;-0.27]
Доза-Крај на студија				

Инсулин (единици)	41	66 ^D	45	45
Liraglutide(mg)	1.5	-	1.7	-
Проценета разлика, доза на базален инсулин		-25.47 ^B [-28.90;-22.05]		-0.02 [-1.88;1.84]

Почеток, Крај на студија и опсервирани вредности на промена Последна опсервација направена. 95% интервал на доверба дадено во [I]

*Потврдена хипогликемија дефинирана како тешка хипогликемија (епизода која бара асистенција на друго лице) и/или минорна хипогликемија (плазма гликемија <3.1 mmol/L без оглед на симптомите)

A Крајни резултати со потврдена супериорност на Ксалтофај® vs компаратор

B p<0,0001

C p<0,05

D Просечната пред-студиска доза на инсулин гларгин била 32 единици

Третманот на Ксалтофај® во споредба со базал-болус режим кој се состои од базален инсулин (insulin glargine 100 единици/mL) во комбинација на болусен инсулин (insulin aspart) бил проучуван во 26 неделна студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 коишто се несоодветно контролирани со insulin glargine и метформин, покажал слична редукција на HbA_{1c} во двете групи (средна вредност од 8,2% до 6,7% во двете групи). Во двете групи 66% - 67% постигнале HbA_{1c} <7%. Во споредба со почетната вредност, покажано е средно намалување во телесната тежина од 0,9 kg за Ксалтофај® и средно зголемување од 2,6 kg кај пациенти третирани со базал-болус режимот и проценета разлика во третманот била -3,57 kg [95% CI: -4,19 – 2,95]. Процентот на пациенти кои искусиле тешка хипогликемија или симптоматска хипогликемија докажана со мерење на плазма гликемијата бил 19,8% во групата со Ксалтофај® и 52,6% во групата со базал-болус инсулин и проценетиот сооднос на стапки изнесувал 0,11 [95% CI: 0,08-0,17]. Вкупната дневна инсулинска доза на крајот на студијата била 40 единици кај пациенти третирани со Ксалтофај® и 84 единици (52 единици базален инсулин и 32 единици болусен инсулин) кај пациенти третирани со базал-болус режим.

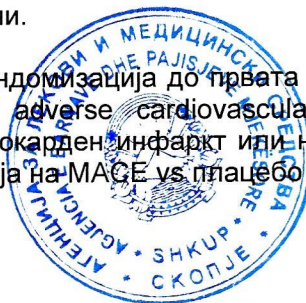
- Кардиоваскуларна безбедност

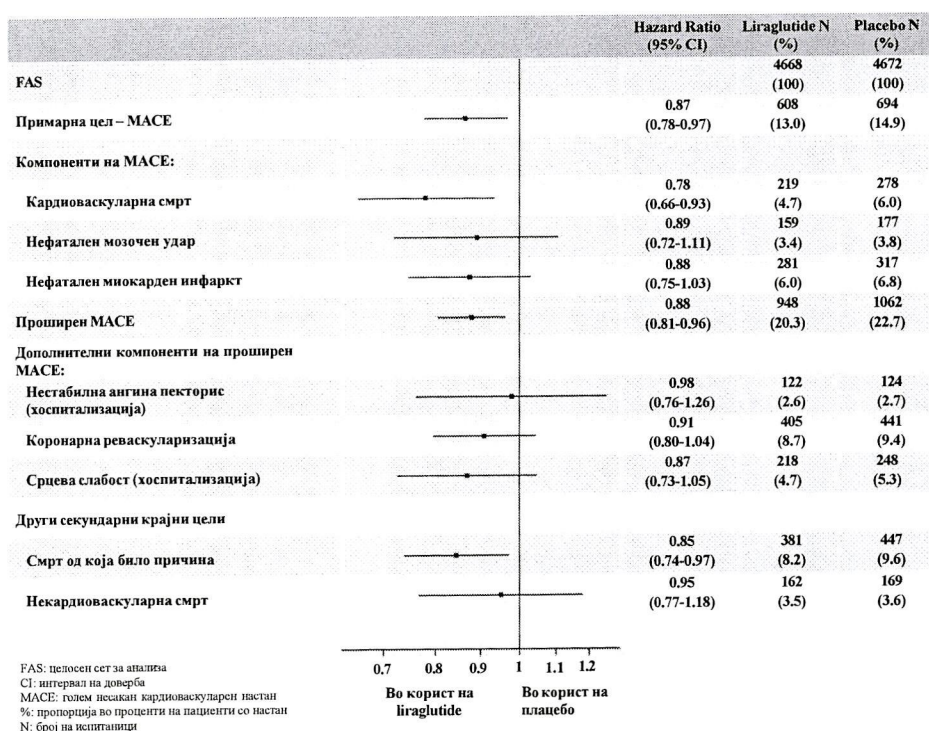
Нема податоци за кардиоваскуларни студии изведени на Ксалтофај®

Liraglutide (Victoza®)

Студијата The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) е мултицентрична, плацебо-контролирана, двојно-слепа клиничка студија. 9,340 пациенти биле рандомизирани да примаат или liraglutide (4,668) или плацебо (4,672) обата како додаток на стандардната грижа за HbA_{1c} и кардиоваскуларните (KB) ризик фактори. Примарниот исход или виталниот статус на крајот од студијата бил достапен за 99,7% и 99,6% од учесниците рандомизирани на liraglutide и плацебо, соодветно. Времетраењето на опсервацијата било минимум 3,5 години и до максимум 5 години. Испитуваната популација вклучила пациенти ≥65 години (n=4,329) и ≥75 години (n=836) и пациенти со лесни (n=3,907), средно изразени (n=1,934) или тешки (n=224) ренални нарушувања. Средната возраст била 64 години и средниот индекс на телесна маса BMI бил 32,5 kg/m². Средното времетраење на дијабетесот било 12,8 години.

Примарната крајна цел била времето од рандомизација до првата појава на сериозен несакан кардиоваскуларен настан (major adverse cardiovascular events (MACE)): кардиоваскуларна (KB) смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар. Liraglutide бил супериорен во превенција на MACE vs плацебо (Слика 6).





Слика 6: Forest plot анализа на индивидуални типови на кардиоваскуларни настани – FAS популација

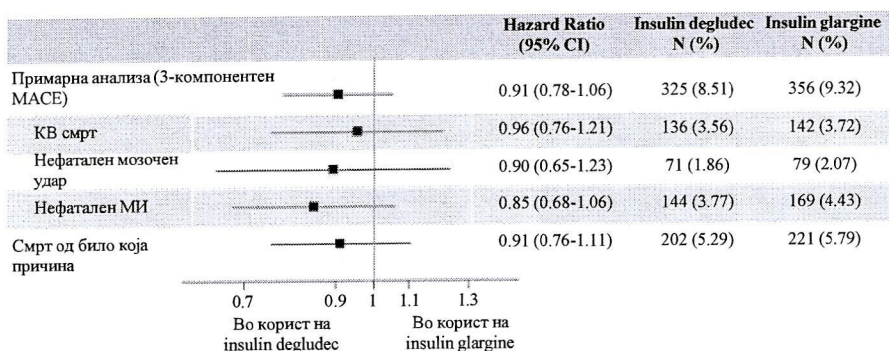
Значајно и одржливо намалување на HbA_{1c} од основната вредност до 36-от месец е забележано со liraglutide vs плацебо, како дополнително на стандардната грижа (-1,16% vs -0,77%; проценета разлика во третман estimated treatment difference [ETD] -0,40% [-0,45;-0,34]).

Insulin degludec (Tresiba®)

DEVOTE е рандомизирана, двојно-слепа и според настани водена клиничка студија со средно времетраење од 2 години која прави споредба на кардиоваскуларната безбедност на insulin degludec во однос на insulin glargine (100 единици/mL) кај 7,637 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со висок ризик за кардиоваскуларни настани. Примарната анализа била времето од рандомизација до првата појава на 3-компонентниот сериозен несакан кардиоваскуларен настан (major adverse cardiovascular event (MACE)) дефиниран како кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар. Студијата била дизајнирана како студија за неинфериорност за да ја исклучи преспецифицираната маргина на ризик од 1,3 за соодносот на ризик (HR) на MACE споредувајќи го insulin degludec со insulin glargine. Кардиоваскуларната безбедност за insulin degludec била потврдена во споредба со insulin glargine (HR 0,91 [0,78;1,06]) (Слика 7).

На почетокот, HbA_{1c} беше 8,4% во двете групи и до 2 години HbA_{1c} беше 7,5 % и со insulin degludec и со insulin glargine.





N: Број на испитаници со прв EAC потврден настан во времетраење на студијата. %: Процент на испитаници со прв EAC потврден настан релативен на бројот на рандомизирани испитаници. EAC: Event adjudication committee. КВ: Кардиоваскуларни. МИ: Миокарден инфаркт. CI: 95% интервал на доверба.

Слика 7: Forest plot анализа на 3-компонентниот MACE и индивидуални кардиоваскуларни крајни точки во DEVOTE

- Секреција на инсулин / бета-клеточна функција

Ксалтофај® ја подобрува бета-клеточната функција во споредба со insulin degludec измерено со модел за проценка за хомеостаза за бета-клеточна функција (HOMA-β). Подоброена секреција на инсулинот во однос на insulin degludec како одговор на тест со стандардизиран оброк беше демонстрирана кај 260 пациенти со дијабетес тип 2 после третман од 52 недели. Нема достапни податоци по завршување на третманот од 52 недели.

- Крвен притисок

Кај пациенти несоодветно контролирани само со метформин или во комбинација со пиоглитазон, Ксалтофај® го намалил средниот систолен крвен притисок за 1,8 mmHg во споредба со намалувањето од 0,7 mmHg со insulin degludec и 2,7 mmHg со liraglutide. Кај пациенти несоодветно контролирани само со сулфонилуреа или во комбинација со метформин, намалувањето беше 3,5 mmHg со Ксалтофај® и 3,2 mmHg со плацебо. Разликите не беа статистички значајни. Во три студии со пациенти несоодветно контролирани со базален инсулин, систолниот крвен притисок беше намален за 5,4 mmHg со Ксалтофај® и 1,7 mmHg со insulin degludec, со статистички значајна проценета разлика во третманот од -3,71 mmHg ($p=0,0028$), редукција од 3,7 mmHg со Ксалтофај® наспроти 0,2 mmHg со insulin glargine, со статистички значајна проценета разлика во третманот од -3,57 mmHg ($p<0,001$) и редукција од 4,5 mmHg со Ксалтофај® наспроти 1,16 mmHg со insulin glargine 100 единици плус insulin aspart, со статистички значајна проценета разлика во третманот од - 3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се откажа од обврската за доставување резултати од студиите со Ксалтофај® во сите подгрупи на педијатриска популација за третман на дијабетес мелитус тип 2 (погледнете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Генерално, фармакокинетиката на insulin degludec и liraglutide не била засегната на клинички релевантен начин кога се администрираа како Ксалтофај® во споредба со независни инјекции на insulin degludec и liraglutide.

Следното е одраз на фармакокинетските карактеристики на Ксалтофај® освен ако е назначено дека презентираниот податок се од администрирањето на само insulin

degludec и liraglutide.

Апсорпција

Вкупната изложеност на insulin degludec е еднаква по администрирање на Ксалтофај® наспроти insulin degludec сам, додека C_{max} е повисок за 12%. Вкупната изложеност на liraglutide е еквивалентна по администрирање на Ксалтофај® наспроти liraglutide сам, додека C_{max} е понизок за 23%. Разликите не се сметаат за клинички релевантни затоа што Ксалтофај® е инициран и титриран согласно индивидуалните целни нивоа на гликемијата на пациентот.

Изложеноста на insulin degludec и liraglutide се зголемувала пропорционално со дозата на Ксалтофај® во опсег на полна доза базирано врз фармакокинетска анализа на испитуваната група.

Фармакокинетскиот профил на Ксалтофај® е конзистентен со еднаш дневно дозирање и концентрацијата во рамнотежна состојба на insulin degludec и liraglutide е постигната по 2-3 дена дневно администрирање.

Дистрибуција

Insulin degludec и liraglutide се екстензивно врзани за протеините во плазма (> 99% и > 98%, соодветно).

Биотрансформација

Insulin degludec

Деградацијата на insulin degludec е слична со деградацијата на хуманиот инсулин; сите формирани метаболити се неактивни.

Liraglutide

Во тек на 24 часа по администрирање на единечна радиоактивно-означена [³H]-liraglutide доза кај здрави испитаници, главната компонента во плазмата беше непроменет liraglutide. Откриени беа два незначителни плазматски метаболити ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ од вкупната радиоактивно изложената плазма). Liraglutide се метаболизира на сличен начин како големите протеини без одреден орган да биде идентификуван како главен пат на елиминација.

Елиминација

Полуживотот на insulin degludec е приближно 25 часа, а полуживотот на liraglutide е приближно 13 часа.

Специјални популациски групи

Повозрасни пациенти

Возраста нема клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на Ксалтофај® според резултатите од популациската фармакокинетска анализа која вклучува пациенти до 83-годишна возраст третирани со Ксалтофај®.

Пол

Полот нема клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на Ксалтофај® според резултатите од популациската фармакокинетска анализа.

Етничко потекло

Етничкото потекло нема клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на Ксалтофај® според резултатите од популациската фармакокинетска анализа со



вклучени групи од бела и црна раса и од индиско, азијатско и хиспанско потекло.

Ренално нарушување

Insulin degludec

Не постои разлика во фармакокинетиката на insulin degludec помеѓу здрави субјекти и пациенти со нарушена бубрежна функција.

Liraglutide

Изложеноста на liraglutide беше редуцирана кај пациенти со бубрежно нарушување споредено со индивидуи со нормална бубрежна функција. Изложеноста на liraglutide е намалена за 33%, 14%, 27% и 26%, кај пациенти со лесно (креатинин клиренс, CrCl 50–80 mL/min), умерено (CrCl 30–50 mL/min), и тешко (CrCl < 30 mL/min) бубрежно нарушување и во краен стадиум на болеста со потреба од дијализа, соодветно. Слично, во 26-неделна клиничка студија, пациентите со дијабетес тип 2 и умерено бубрежно нарушување (CrCL 30-59 mL/min) имале за 26% помала изложеност на liraglutide споредено со посебна студија која вклучувала пациенти со дијабетес тип 2 со нормална бубрежна функција или лесно бубрежно нарушување.

Хепатално нарушување

Insulin degludec

Не постои разлика во фармакокинетиката на insulin degludec помеѓу здрави субјекти и пациенти со нарушување на црниот дроб.

Liraglutide

Евалуација на фармакокинетиката на liraglutide е направена во студија со единечна доза кај пациенти со различен степен на нарушувања на црниот дроб. Изложеноста на liraglutide била намалена за 13–23% кај пациенти со лесно до умерено нарушување на црниот дроб споредено со здрави субјекти. Изложеноста била значително пониска (44%) кај пациенти со тешко нарушување на црниот дроб (Child Pugh score > 9).

Педијатриска популација

Не се направени истражувања со Ксалтофај® кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Развојната претклиничка програма на insulin degludec/liraglutide вклучила регистрациски студии за комбинирана токсичност со траење од 90 дена кај еден релевантен вид (Вистар стаорци) за поддршка на програмата за клинички развој. Локалната толеранција била оценета кај зајаци и свињи.

Претклиничките безбедносни податоци не открија загриженост по безбедноста на луѓето според студиите за повторливо дозна токсичност.

Во двете студии, реакциите на локалното ткиво кај зајаци и свињи, беа ограничени на лесни воспалителни реакции.

Не се спроведени студии за комбинацијата insulin degludec/liraglutide за оценување на канцерогенеза, мутагенеза или нарушување на плодноста. Следните податоци се врз основа на студии со insulin degludec и liraglutide поединечно.

Insulin degludec

Претклиничките податоци не откриваат загриженост по безбедноста на луѓето врз основа на студии за фармаколошка безбедност, повторливо дозна токсичност,



канцероген потенцијал и токсичност за репродукција.

Односот на митогениот во однос на метаболичкиот потенцијал за insulin degludec е непроменет во однос на хуманиот инсулин.

Liraglutide

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за човекот според конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, повторливо дозна токсичност или генотоксичност. Несмртоносни тироидни С-клеточните тумори беа забележани во 2-годишни студии за канцерогеност кај стаорци и глвци. Кај стаорците не беше забележано ниво на незабележано несакано дејство (NOAEL). Овие тумори не беа забележани кај мајмуни третирани 20 месеци.

Овие откритија кај глодарите се предизвикани од не-генотоксичен, специфичен GLP-1 рецептор-посредуван механизам кон кој глодарите се особено чувствителни. Релевантноста за луѓето веројатно е ниска, но не може да биде целосно исклучена. Не се откриени други тумори поврзани со третманот.

Студиите врз животни не покажале директни штетни дејства врз плодноста, но при највисоки дози била покачена раната ембрионална смртност. Дозирањето со liraglutide во текот на средниот гестациски период предизвикало намалување на тежината на мајката и растот на фетусот со нејасни ефекти врз ребрата на стаорците и скелетни варијации кај зајациите. Неонаталниот раст кај стаорците бил редуциран при изложеност на liraglutide, а продолжил и после периодот на одвивнување во групата која примала високи дози. Не е познато дали редуцираниот раст на младенчињата е предизвикан од намалениот внес на мајчиното млеко поради директниот ефект на GLP-1 или од намалената продукција на мајчиното млеко поради намален внес на калории.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СОСТОЈКИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Глицерол

Фенол

Цинк ацетат

Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)

Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)

Вода за инјектирање

6.2 Некомпатибилност

Супстанциите додадени во Ксалтофај® може да предизвикаат деградација на активните супстанции.

Ксалтофај® не смее да се додава на инфузиски раствор.

Овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

2 години

По првото отворање, лекот може да се чува 21 ден на максимална температура од 30°C. Лекот треба да се фрли 21 ден по првото отворање.

6.4 Специјални предупредувања за чување

Пред првото отворање: да се чува во фрижидер (2°C – 8°C). Да се чува подалеку од



елементот за замрзнување. Не го замрзнувајте. Чувајте го пенкалото со капаче со цел да се заштити од светлина.

По прво отворање: се чува на температура до 30°C или во фрижидер (2°C – 8°C). Не го замрзнувајте. Чувајте го пенкалото со капаче со цел да се заштити од светлина.

За условите на чување по првото отворање на лекот, погледнете го делот 6.3.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

3 mL раствор во патрон (тип 1 стакло) со клип (халобутил) и затворац (халобутил/полиизопрен) во претходно наполнето повеќедозно пенкало за еднократна употреба од полипропилен, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Големина на пакувања со 1, 3, 5 и повеќекратно пакување што содржи 10 (2 пакувања од по 5) претходно наполнети пенкала.

Не сите пакувања може да бидат достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување со отпадниот материјал

Претходно наполнетото пенкало е дизајнирано да се користи со игли NovoTwist® или NovoFine® со должина до 8 mm и дебелина од 32G.

Претходно наполнетото пенкало е наменето за користење од страна на само едно лице.

Ксалтофај® не смее да се користи ако растворот не е бистар и безбоен.

Ксалтофај® што бил замрзнат не смее да се користи.

Мора да се прикачи нова игла пред секоја употреба. Иглите не треба да се употребуваат повеќекратно. После секое инјектирање, пациентот треба да ја фрли иглата.

Во случај на блокирана игла, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите како да се користи Ксалтофај® коишто се дел од упатството за употреба за пациенти.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалните прописи.

За детални инструкции за употреба, прочитајте го упатството приложено во пакувањето.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ

Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
ул. „Никола Кљусев“ бр. 11
1000 Скопје
РС Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ

11-4155/1

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА ИЛИ ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

Дата на прва авторизација: 31 март 2016

Дата на обнова на авторизација: 19 април 2022

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

Март 2025

