

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XULTOPHY® 100 U/mL+3,6 mg/mL Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti, 100 ünite insülin degludek* ve 3,6 mg liraglutid* içerir.

**Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Bir kullanıma hazır kalem, 3 mL çözelti içinde 300 ünite insülin degludek ve 10,8 mg liraglutid içerir.

Bir doz adımı, 1 ünite insülin degludek ve 0,036 mg liraglutid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için) y.m.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz, izotonik çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XULTOPHY®, diyabet tedavisinde kullanılan diğer tıbbi ürünlere ek olarak diyet ve egzersize tamamlayıcı olacak şekilde Tip 2 diabetes mellitus'u yeterince kontrol edilemeyen yetişkinlerin tedavisinde endikedir. Kombinasyonlar, glisemik kontrol üzerindeki etkiler ve incelenen popülasyonlar ile ilgili çalışma sonuçları için bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XULTOPHY®, günde bir kez subkütan yolla uygulanmaktadır. XULTOPHY® günün herhangi bir saatinde uygulanabilir; tercihen, her gün aynı saatte uygulanmalıdır.



XULTOPHY® dozu, hastanın kişisel ihtiyaçlarına uygun olarak ayarlanmalıdır. Glisemik kontrolün, açlık plazma glukozuna dayanan doz ayarlamalarıyla optimize edilmesi önerilmektedir.

Eğer hastanın fiziksel aktivitelerinde artış olursa, olağan diyetinde değişiklik olursa ya da eş zamanlı bir hastalık sırasında dozun ayarlanması gerekebilir.

Bir dozunu almayı unutan hastaların bunu fark ettikten sonra dozunu alması ve daha sonra her zamanki gibi günde bir kez doz programına devam etmesi tavsiye edilmektedir. Enjeksiyonlar arasında daima en az 8 saatlik bir aralık olmalıdır. Bu, günün aynı saatinde uygulama yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda da geçerlidir.

XULTOPHY®, doz adımları halinde uygulanmaktadır. Bir doz adımı 1 ünite insülin degludek ve 0,036 mg liraglutid içermektedir. Kullanıma hazır enjeksiyon kalem, bir doz adımı artışlarla, bir enjeksiyonda 1 ila 50 doz adımı verebilir. XULTOPHY®'ın maksimum günlük dozu 50 doz adımıdır (50 ünite insülin degludek ve 1,8 mg liraglutid). Kalem üzerindeki doz sayacı, doz adımlarının sayısını göstermektedir.

Oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlere ek olarak

XULTOPHY® için önerilen başlangıç dozu, 10 doz adımıdır (10 ünite insülin degludek ve 0,36 mg liraglutid).

XULTOPHY® mevcut oral antidiyabetik tedaviye eklenebilir. XULTOPHY® sülfonilüre tedavisine eklendiğinde, sülfonilüre dozunun düşürülmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

GLP-1 reseptör agonistinden geçiş

XULTOPHY® tedavisi başlatılmadan önce, GLP-1 reseptör agonistleriyle yapılan tedavi durdurulmalıdır. Bir GLP-1 reseptör agonistinden geçiş yapıldığı zaman, XULTOPHY® için önerilen başlangıç dozu 16 doz adımıdır (16 ünite insülin degludek ve 0,6 mg liraglutid) (bkz. bölüm 5.1). Önerilen başlangıç dozu aşılmamalıdır. Eğer bir uzun etkili GLP-1 reseptör agonistinden (örn. haftada bir kez dozlama) geçiş yapıyorsa, uzatılmış etki düşünülmelidir. XULTOPHY® tedavisi, uzun etkili GLP-1 reseptör agonistinin planlanan bir sonraki dozunun alınması gereken anında başlatılmalıdır. Geçiş sırasında ve geçişten sonraki haftalarda yakın glukoz takibi önerilmektedir.

Bazal insülin bileşeni içeren herhangi bir insülin rejiminden geçiş

XULTOPHY® tedavisi başlatılmadan önce, diğer insülin rejimleri ile yapılan tedavi durdurulmalıdır. Bazal insülin bileşeni içeren herhangi bir insülin tedavisinden geçiş yapıldığı zaman, XULTOPHY® için önerilen başlangıç dozu 16 doz adımıdır (16 ünite insülin degludek ve 0,6 mg liraglutid) (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Önerilen başlangıç dozu aşılmamalıdır fakat bazı vakalarda hipoglisemiden kaçınmak için azaltılabilir. Geçiş sırasında ve geçişten sonraki haftalarda yakın glukoz takibi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

XULTOPHY® yalnızca subkütan kullanım içindir. XULTOPHY® intravenöz veya intramüsküler yoldan uygulanmamalıdır.

XULTOPHY® subkütan uygulama ile karın, uyluk veya üst kola enjekte edilebilir. Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak amacıyla enjeksiyon yerleri aynı bölge içinde sürekli



değiştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Uygulama ile ilgili ayrıntılı bilgi için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

XULTOPHY® hafif, orta derece veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılacağı zaman, glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu, bireysel olarak ayarlanmalıdır. Son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım için XULTOPHY® önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

XULTOPHY® hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu, bireysel olarak ayarlanmalıdır. Liraglutid bileşeninden dolayı, ağır karaciğer yetmezliği bulunan hastalar için XULTOPHY® önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

XULTOPHY®'ın pediyatrik popülasyonda ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

XULTOPHY® yaşlı hastalarda kullanılabilir. Glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu, bireysel olarak ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Kullanıma hazır kalemin kartuşundan XULTOPHY® bir şırınga ile çekilmemelidir (bkz. bölüm 4.4).

Hastalara her zaman yeni bir iğne ucu kullanmaları yönünde talimat verilmelidir. İnsülin kalemi iğne uçlarının tekrar kullanılması, tıkanmış iğne riskini artırır ve bu da eksik veya aşırı dozlamaya neden olabilir. Tıkanmış iğne durumunda hastalar, kullanma talimatında yer alan kullanım kılavuzunda belirtilmiş olan talimatlara uymalıdır (bkz. bölüm 6.6).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelerden birine ya da her ikisine veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Kendisinde veya aile öyküsünde medüler tiroid karsinomu olan hastalarda veya çoklu endokrin neoplazma sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

XULTOPHY®, Tip 1 diabetes mellitus'lu hastalarda veya diyabetik ketoasidozun tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi

XULTOPHY® dozu gerekenden fazla ise hipoglisemi oluşabilir. Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fiziksel egzersizler hipoglisemiye neden olabilir. Sülfonilüreyle kombinasyonda, sülfonilüre dozunun düşürülmesiyle hipoglisemi riski azaltılabilir. Eş zamanlı böbrek, karaciğer hastalığı ya da adrenal, hipofiz ya da tiroid bezini etkileyen hastalıklar,



XULTOPHY® dozunda değişiklik yapılmasını gerektirebilir. Kan glukoz kontrolü çok iyileşen (örn. yoğun tedaviyle) hastaların olağan hipoglisemi uyarı semptomlarında değişim olabilir ve bu hastalara bu yönde tavsiye verilmesi gerekmektedir. Olağan hipoglisemi uyarı semptomları (bkz. bölüm 4.8) uzun süreli diyabet hastalarında kaybolabilir. XULTOPHY®'ın uzatılmış etkisi hipogliseminin iyileşmesini geciktirebilir.

Hiperglisemi

Yetersiz dozlama ve/veya antidiyabetik tedavinin kesilmesi, hiperglisemiye ve potansiyel olarak hiperozmolar komaya yol açabilir. XULTOPHY® tedavisinin kesilmesi durumunda, alternatif antidiyabetik tedavinin başlatılmasıyla ilgili talimatların izlendiğinden emin olunmalıdır. Ayrıca, başta enfeksiyonlar olmak üzere eş zamanlı hastalıklar, hiperglisemiye yol açabilir ve böylelikle antidiyabetik tedavi gereksiniminde artışa neden olabilir. Hipergliseminin ilk semptomları genellikle saatler veya günler içinde aşamalı olarak ortaya çıkar. Bu semptomlar susuzluk, sık idrara çıkma, bulantı, kusma, uyuşukluk, deride kızarıklık ve kuruluk, ağız kuruluğu, iştah kaybı ve ayrıca nefeste aseton kokusudur.

Şiddetli hiperglisemi durumlarında, hızlı etkili insülin uygulaması düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen hiperglisemi durumları ölümlle sonuçlanabilen hiperozmolar koma/diyabetik ketoasidoza neden olabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Hastalara, lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda talimat verilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş insülin emilimi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon yerinde ani değişiklik yapıp, ciltte etkilenmemiş bir bölgeye enjeksiyon yapmanın hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon yerinde etkilenen bir bölgeden etkilenmeyen bir bölgeye değişiklik yapıldıktan sonra kan şekerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması düşünülebilir.

Pioglitazon ve insülin tıbbi ürünlerinin kombinasyonu

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin tıbbi ürünleri kombinasyon halinde kullanıldığında, kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon ve XULTOPHY® kombinasyonu ile tedavi düşünülüyorsa, bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bu kombinasyon kullanılacaksa, hastalar kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo artışı ve ödem açısından izlenmelidir. Kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda pioglitazon kesilmelidir.

Göz bozukluğu

XULTOPHY®'ın bir bileşeni olan insülin tedavisinin yoğunlaştırılması ve glisemik kontroldeki ani düzelme, diyabetik retinopatide geçici kötüleşmeye neden olabilir; diğer yandan, glisemik kontrolde uzun süreli düzelme ise diyabetik retinopatinin ilerleme riskini azaltır.

Antikor oluşumu

XULTOPHY® uygulaması, insülin değludek ve/veya liraglutide karşı antikor oluşumuna yol açabilir. Nadir durumlarda bu antikorların varlığı, hiperglisemi veya hipoglisemiye eğilimin düzeltilmesi için XULTOPHY® dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. XULTOPHY® tedavisinin ardından çok az sayıda hasta insülin değludeke spesifik antikorları, insan insüliniyle çapraz etkileşime geçen antikorlar ya da anti-liraglutid antikorları geliştirmiştir. Antikor oluşumu, XULTOPHY®'ın etkililiğinde düşüşle ilişkilendirilmemiştir.



Akut pankreatit

Akut pankreatit, liraglutid dahil GLP-1 reseptör agonistleri kullanımıyla gözlenmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları ile ilgili bilgilendirilmelidirler. Pankreatitten şüpheleniliyorsa, XULTOPHY® kullanımı durdurulmalıdır; eğer akut pankreatit teşhisi koyulduysa, XULTOPHY®'a tekrar başlanmamalıdır.

Tiroid advers olayları

Liraglutid dahil olmak üzere GLP-1 reseptör agonistleriyle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, özellikle önceden tiroid hastalığı geçirmiş hastalarda, guatr gibi tiroid ile ilgili advers olaylar rapor edilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda XULTOPHY® dikkatli kullanılmalıdır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve diyabetik gastroparezi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve diyabetik gastroparezisi olan hastalarda XULTOPHY® ile deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda XULTOPHY® kullanımı önerilmemektedir.

Dehidratasyon

XULTOPHY®'ın bir bileşeni olan liraglutid dahil olmak üzere GLP-1 reseptör agonistleriyle yapılan klinik çalışmalarda renal bozukluk ve akut renal yetmezlik dahil olmak üzere dehidratasyon belirti ve semptomları rapor edilmiştir. XULTOPHY® ile tedavi edilen hastalar, gastrointestinal yan etkiler ile ilişkili oluşabilecek potansiyel dehidratasyon riskine karşı uyarılmalı ve sıvı kaybına karşı önlem almaları önerilmelidir.

İlaç hatalarından kaçınma

XULTOPHY® ile diğer enjeksiyonluk diyabet tıbbi ürünlerinin yanlışlıkla karıştırılmasını önlemek üzere hastalara, her enjeksiyon öncesinde her zaman enjeksiyon kaleminin etiketini kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir.

Hastalar, kalemin doz sayacında gösterilen birimleri görsel olarak doğrulamalıdır. Çünkü hastaların kendi kendine enjeksiyon yapabilmeleri için kalem üzerindeki doz sayacını okuyabilmeleri gerekmektedir. Kör veya görme yeteneği zayıf olan hastalar, görme yeteneği iyi ve insülin cihazlarını kullanma konusunda eğitim almış kişilerden yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Dozlama hatalarından ve potansiyel doz aşımından kaçınmak için, hastalar ve sağlık mesleği mensupları, kullanıma hazır kalemde yer alan kartuştaki tıbbi ürünü ayırmak için asla şırınga kullanmamalıdır.

Tıkanmış iğne durumunda hastalar kullanma talimatına eşlik eden kullanım kılavuzunda anlatıldığı şekilde talimatlara uymalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Genel anestezi veya derin sedasyonla birlikte aspirasyon

Genel anestezi veya derin sedasyon uygulanan GLP-1 reseptör agonistleri alan hastalarda pulmoner aspirasyon vakaları rapor edilmiştir. Bu nedenle gecikmiş mide boşalmasına bağlı rezidüel gastrik içerik riskinin artması (bkz. bölüm 4.8), genel anestezi veya derin sedasyon gerektiren işlemler gerçekleştirilmeden önce dikkate alınmalıdır.

İncelenmemiş olan popülasyonlar

< 20 ve > 50 ünite bazal insülin dozlarından XULTOPHY®'a geçiş incelenmemiştir.



Konjestif kalp yetmezliği NYKD (New York Kalp Derneği) “sınıf IV” olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu nedenle XULTOPHY®’ın bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Hipokalemi

İnsülin degludek dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

XULTOPHY® ile etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Glukoz metabolizmasını etkileyen birkaç madde bulunmaktadır ve bunlar XULTOPHY® dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Aşağıdaki maddeler XULTOPHY® ihtiyacını azaltabilir:

Antidiyabetik tıbbi ürünler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler XULTOPHY® ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, semptomimetikler, büyüme hormonları ve danazol.

Beta blokerler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/lanreotid, XULTOPHY® ihtiyacını artırabilir ya da azaltabilir.

Alkol, XULTOPHY®’ın hipoglisemik etkisini güçlendirebilir ya da düşürebilir.

Farmakokinetik etkileşimler

In-vitro veriler, CYP etkileşimi ve proteine bağlanma ile ilgili farmakokinetik ilaç etkileşim potansiyelinin liraglutid ve insülin degludek için düşük olduğunu göstermiştir.

Liraglutid ile gastrik boşalmadaki küçük gecikme, eş zamanlı uygulanan oral tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilmektedir. Etkileşim çalışmaları emilimde klinik olarak ilişkili herhangi bir gecikme göstermemiştir.



Varfarin ve diğer kumarin türevleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Varfarin gibi çözünürlüğü zayıf veya terapötik indeksi dar olan etkin maddeler ile klinik olarak anlamlı etkileşimler göz ardı edilememektedir. Varfarin veya başka kumarin türevlerini kullanan hastalarda XULTOPHY® tedavisine başlandığında daha sık INR (Uluslararası Standartlaştırılmış Oran) takibi önerilmektedir.

Parasetamol

1000 mg tek dozu takiben liraglutid toplam parasetamol maruziyetini değiştirmemiştir. Parasetamol C_{maks} değeri %31 azalmış ve medyan t_{maks} değeri 15 dakikaya kadar gecikmiştir. Parasetamolün eş zamanlı kullanımında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Atorvastatin

40 mg tek doz atorvastatin uygulamasını takiben liraglutid, toplam atorvastatin maruziyetini klinik olarak anlamlı bir dereceye kadar değiştirmemiştir. Bu nedenle, liraglutid ile birlikte uygulandığında, atorvastatin için doz ayarlaması gerekmemektedir. Liraglutid ile atorvastatin C_{maks} değeri %38 azalmış ve medyan t_{maks} değeri 1 ila 3 saate kadar gecikmiştir.

Griseofulvin

500 mg tek doz griseofulvin uygulamasını takiben liraglutid, toplam griseofulvin maruziyetini değiştirmemiştir. Griseofulvin C_{maks} değeri %37 artarken, medyan t_{maks} değeri değişmemiştir. Düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenliğe sahip diğer bileşikler ve Griseofulvin dozunun ayarlanması gerekmemektedir.

Digoksin

Tek bir doz 1 mg digoksinin liraglutid ile birlikte uygulanması, digoksinin EAA değerinde %16 azalma göstermiştir. C_{maks} değeri %31 azalmıştır. Digoksinin medyan t_{maks} değeri 1 ila 1,5 saat gecikmiştir. Bu sonuçlara göre digoksin dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

Lisinopril

Tek bir doz 20 mg lisinoprilin liraglutid ile birlikte uygulanması, lisinoprilin EAA değerinde %15 azalma göstermiştir. C_{maks} değeri %27 azalmıştır. Lisinopril medyan t_{maks} değeri liraglutid ile 6 ila 8 saat gecikmiştir. Bu sonuçlara göre lisinopril dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptif bir ürünün tek doz uygulanmasını takiben liraglutid, etinilöstradiol ve levonorgestrel C_{maks} değerlerini sırasıyla %12 ve %13 azaltmıştır. t_{maks} değerleri, liraglutid ile her iki ürün için 1,5 saat kadar gecikmiştir. Etinilöstradiol veya levonorgestrel'in her birine toplam maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etki yoktur. Bu nedenle, liraglutid ile beraber uygulandığında, kontraseptif etkide değişiklik olması beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Oral kontraseptiflerden etinilöstradiol ve levonorgestrel ile yapılan çalışma sonuçlarına göre; bu ilaçlar liraglutid ile beraber uygulandığında, kontraseptif etkide değişiklik olması beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

XULTOPHY®'in pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik oluşursa, XULTOPHY® tedavisi kesilmelidir.

Gebelik dönemi

XULTOPHY®'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde insülin degludek ile yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3)

Hayvanlar üzerinde liraglutid ile yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik oluşursa, XULTOPHY® tedavisi kesilmelidir. Hastanın hekimine bildirmesi gereklidir.

XULTOPHY® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde XULTOPHY® kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. İnsülin degludek ya da liraglutidin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yeterli deneyim bulunmaması sebebiyle emzirme döneminde XULTOPHY® kullanılmamalıdır.

Sıçanlarda insülin degludek süt ile atılmıştır; sütteki konsantrasyon, plazmadakinden düşük olmuştur. Hayvan çalışmaları liraglutid ve yakın yapısal benzerlikteki metabolitlerinin süte geçişlerinin düşük olduğunu göstermiştir. Liraglutid ile klinik dışı çalışmalarda, emzirme dönemindeki sıçan yavrularının neonatal gelişiminde tedaviyle ilişkili azalma görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

XULTOPHY® ile fertilite ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

İnsülin degludek ile gerçekleştirilen hayvan üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir advers etki ortaya koymamıştır. Canlı implant sayısında hafif azalma dışında, liraglutid ile hayvan çalışmaları fertiliteyle ilgili zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durum, bu becerilerin özel önem gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (ör. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalar araç kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını daha az olarak fark eden veya hiç fark edemeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu gibi durumlarda araç kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.



4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

XULTOPHY® klinik geliştirme programında, XULTOPHY® ile tedavi edilen yaklaşık 1.900 hasta bulunmaktadır.

XULTOPHY® tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyon hipoglisemi ve gastrointestinal advers reaksiyonlardır (bkz. aşağıdaki “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümü).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

XULTOPHY® ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar aşağıda sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Faz 3 kontrollü çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker Aşırı duyarlılık
	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hipoglisemi
	Yaygın	İştah kaybı
	Yaygın olmayan	Dehidratasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Disguzi
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı, diyare, kusma, kabızlık, dispepsi, gastrit, abdominal ağrı, gastroözofagal reflü hastalığı, abdominal şişkinlik
	Yaygın olmayan	Erüktasyon, flatulans
	Bilinmiyor	Pankreatit (nekrotizan pankreatit dahil) Gecikmiş gastrik boşaltma* İntestinal obstrüksiyon
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Kolelitiazis
	Yaygın olmayan	Kolesistit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Kızarıklık Prürit Lipodistrofi edinimi
	Bilinmiyor	Kutanöz amiloidoz*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
	Bilinmiyor	Periferik ödem
Araştırmalar	Yaygın	Lipaz artışı Amilaz artışı
	Yaygın olmayan	Kalp hızı artışı

* Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen advers reaksiyon.



Seçili advers reaksiyonların listesi:

Hipoglisemi

XULTOPHY® dozu, gerektiğinden daha yüksekse hipoglisemi oluşabilir. Şiddetli hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlara neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı hasara, hatta ölüme neden olabilir. Hipoglisemi semptomları genellikle birdenbire ortaya çıkar. Bu semptomlar arasında soğuk terleme, soğuk solgun deri, halsizlik, sinirlilik veya titreme, endişe duygusu, olağan olmayan yorgunluk veya güçsüzlük, konfüzyon, konsantre olmada güçlük, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı yer alır. Hipoglisemi sıklıkları için, bkz. bölüm 5.1.

Alerjik reaksiyonlar

XULTOPHY® kullanımında alerjik reaksiyonlar (ürtiker [XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %0,3'ü], kızarıklık [%0,7], prurit [%0,5] ve/veya yüzde şişme [%0,2] gibi belirtiler ve semptomlarla görülür) bildirilmiştir. Liraglutidin pazarda kullanımı ile hipotansiyon, çarpıntı, dispne ve ödem gibi ilave semptomların eşlik ettiği az sayıda anafilaktik reaksiyon raporlanmıştır. Anafilaktik reaksiyonların yaşamı tehdit etme potansiyeli bulunmaktadır.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Gastrointestinal advers reaksiyonlar, XULTOPHY® tedavisinin başında daha sık görülebilir ve genellikle tedavi devam ederken birkaç gün ya da hafta içinde yok olmaktadır. Hastaların %7,8'inde bulantı bildirilmiştir ve çoğu hastada geçicidir. Tedavi sırasında herhangi bir noktada her hafta bulantı bildirilen hastaların oranı %4'ün altındadır. Hastaların sırasıyla %7,5'i ve %3,9'unda diyare ve kusma bildirilmiştir. Bulantı ve diyare sıklığı XULTOPHY® için "Yaygın", liraglutid için "Çok yaygın"dır. Ayrıca, XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %3,6'sına kadar oranlarda kabızlık, dispepsi, gastrit, abdominal ağrı, gastroözofagal reflü hastalığı, abdominal şişkinlik, erüktasyon, flatulans ve iştah kaybı bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %2,6'sında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde hematoma, ağrı, hemoraji, eritem, nodüller, şişlik, renk değişikliği, prurit, sıcaklık hissi ve enjeksiyon bölgesinde kitle dahil) ortaya çıkmıştır. Bu reaksiyonlar genellikle hafif ve geçicidir ve normalde, tedavi devam ederken kaybolur.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi (lipohipertrofi, lipoatrofi dahil) ve kutanöz amiloidoz meydana gelebilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Belirtilen enjeksiyon alanı içerisinde enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltabilir veya önleyebilir (bkz. bölüm 4.4).

Kalp hızında artış

XULTOPHY® ile yapılan klinik çalışmalarda, kalp hızında bazala göre dakikada 2 ila 3 atışlık ortalama artış gözlemlenmiştir. LEADER çalışmasında liraglutid (bir XULTOPHY® bileşeni) ile, kalp hızındaki artışın kardiyovasküler olaylar üzerindeki riskine ilişkin uzun süreli klinik etkisi gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine



olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

XULTOPHY® doz aşımıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Hastaya ihtiyacı olandan daha yüksek XULTOPHY® dozu verilmesi durumunda hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi epizodları oral yoldan glukoz veya şeker içeren diğer ürünler alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle hastanın yanında her zaman şeker içeren ürünler bulundurması önerilmektedir.
- Hastanın kendi kendini tedavi edemediği şiddetli hipoglisemi epizodları, eğitimli bir kişi tarafından intramüsküler, subkütan veya intranazal yolla glukagon verilerek veya bir sağlık mesleği mensubu tarafından intravenöz glukoz uygulanarak tedavi edilebilir. Hasta, glukagon enjeksiyonuna 10-15 dakika içinde yanıt vermezse, glukoz intravenöz yolla verilmelidir. Atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat verilmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar. Enjeksiyon için insülinler ve analoglar, uzun etkili.

ATC kodu: A10AE56

Etki mekanizması

XULTOPHY®, glisemik kontrolü iyileştirmek için birbirini tamamlayan etkiler gösteren insülin degludek ve liraglutid içeren bir kombinasyon ürünüdür.

İnsülin degludek, subkütan enjeksiyon sonrasında çözünür çoklu heksamerler oluşturan bazal insüлиндir, bunun sonucunda insülin degludekin dolaşıma sürekli ve yavaşça emildiği bir depo oluşturur, böylelikle insülin etkisinde günden güne düşük değişkenlik gösteren, düz ve stabil glukoz düşürücü etki elde edilir.

İnsülin degludek, insan insülin reseptörüne spesifik olarak bağlanır ve insan insülini ile aynı farmakolojik etkileri gösterir.

İnsülin degludekin kan glukozunu düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukoz alımını kolaylaştırmasına ve buna eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz çıkışını inhibe etmesine bağlıdır.

Liraglutid GLP-1 reseptörüne (GLP-1R) bağlanarak aktive eden, insan GLP-1'ine %97 diziliş homolojisi gösteren bir Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) analogudur. Subkütan uygulamayı takiben, uzamış etki profili üç mekanizmaya dayanmaktadır: yavaş emilime yol açan birbirine bağlanma, albumine bağlanma ve uzun plazma yarılanma ömrü ile sonuçlanan dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) ve nötral endopeptidaz (NEP) enzimlerine karşı daha yüksek enzimatik stabilite.



Liraglutid etkisine, GLP-1 reseptörleri ile spesifik bir etkileşim aracılık etmektedir ve bu etki açlık glukozu ve post-prandiyal glukozu düşürerek glisemik kontrolü iyileştirmektedir. Liraglutid glukoz-bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu artırır ve uygunsuz artmış yüksek glukagon seviyelerini de glukoz-bağımlı bir şekilde azaltır. Böylece kan glukozu yüksek olduğunda, insülin salımı uyarılır ve glukagon salımı inhibe edilir. Hipoglisemi sırasında ise tam tersine liraglutid insülin salımını azaltır, glukagon salımını baskılamaz. Kan glukozunu azaltan mekanizma, ayrıca gastrik boşalmada küçük bir gecikmeye de sebep olur.

Liraglutid, açlığın ve enerji alımının azalmasını sağlayan mekanizma ile vücut ağırlığını ve vücut yağ kütlesini azaltır.

GLP-1 iştah ve besin alımının fizyolojik bir düzenleyicisidir, ancak etki mekanizması tümüyle netleşmiş değildir. Hayvan çalışmalarında, periferik uygulama sonrası liraglutidin iştahın düzenlendiği spesifik beyin bölgelerine alındığı gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinde liraglutid, GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) spesifik aktivasyonu ile spesifik tokluk sinyalinde artışa, spesifik açlık sinyallerinde azalmaya, böylece vücut ağırlığında azalmaya sebep olur.

GLP-1 reseptörleri, kalp, damarlar, bağışıklık sistemi ve böbreklerdeki spesifik lokasyonlarda da konumlanmaktadır. Aterosklerotik fare modellerinde, liraglutid aortik plak progresyonunu önlemiştir ve plaktaki enflamasyonu azaltmıştır. Ayrıca liraglutidin, plazma lipidleri üzerine de faydalı etkisi olmuştur. Liraglutid, halihazırda yerleşmiş plakların boyutunu azaltmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

XULTOPHY®'ın farmakodinamik profili stabildir ve etki süresi, insülin degludek ve liraglutidin etki profillerinin günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte ya da yemeksiz olarak günde bir kez XULTOPHY® uygulanmasını izin veren kombinasyonunu yansıtmaktadır. XULTOPHY® açlık plazma glukoz düzeylerini ve tüm yemeklerden sonraki glukoz düzeylerinin düşük kalmasını sağlayarak glisemik kontrolü iyileştirmektedir.

Tek başına ya da pioglitazonla kombinasyon halinde metformin alan kontrolsüz hastalarda yapılan alt çalışmada 4 saatlik bir standart yemek testinde, yemek sonrasındaki glukoz düşüşü teyit edilmiştir. İnsülin degludekle karşılaştırıldığında, XULTOPHY® yemek sonrası plazma glukozu ekskürsiyonunu (ortalama 4 saatten fazla) belirgin biçimde daha fazla düşürmüştür. Sonuçlar XULTOPHY® ve liraglutid için benzerdir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

XULTOPHY®'ın etkililik ve güvenliliği, daha önce antidiyabetik tedavi almış tip 2 diyabetli gönüllülerin farklı popülasyonlarında 7 randomize, kontrollü, paralel grup faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Karşılaştırılan tedaviler bazal insülin, GLP-1 RA tedavisi, plasebo ve bazal bolus rejimini içermektedir. Çalışmalar 26 hafta boyunca 199-833 arası XULTOPHY®'a randomize edilen hasta ile yürütülmüştür. Bir çalışma 52 haftaya uzatılmıştır. Tüm çalışmalarda başlangıç dozu Kısa Ürün Bilgisi'ne göre verilmiş olup, XULTOPHY® için haftada iki titrasyon rejimi kullanılmıştır (bakınız Tablo 2). Karşılaştırılan bazal insülin ürünleri için aynı titrasyon algoritması kullanılmıştır. Altı çalışmada, XULTOPHY® karşılaştırıldığı ürünlere kıyasla, glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü ile gösterilen glisemik kontrolde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlarken, bir çalışmada her iki tedavi kolunda da HbA1c'nin benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir.



Tablo 2. XULTOPHY® Titrasyonu

Kahvaltı öncesi plazma glukozu*		Doz ayarlaması (haftada iki)
mmol/L	mg/dL	Xultophy (doz adımları)
< 4	< 72	-2
4-5	72-90	0
> 5	> 90	+2

*Hastanın kendi kendine ölçtüğü plazma glukozu. Sülfonilüreye eklenen XULTOPHY®'ı araştıran çalışmada hedef 4-6 mmol/L'dir.

Glisemik kontrol

Oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlere ek olarak

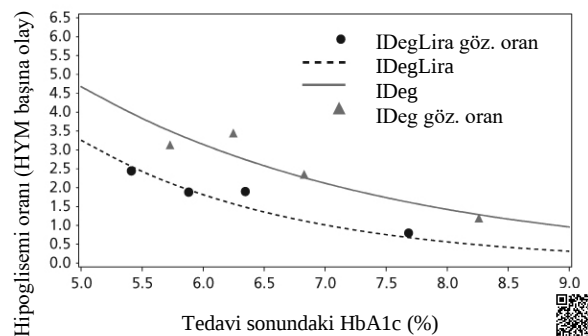
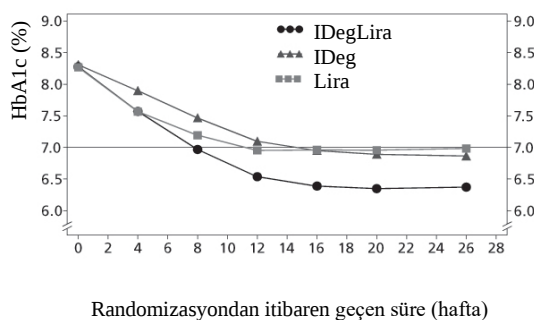
XULTOPHY®'ın metformine tek başına veya pioglitazon ile kombinasyon halinde eklendiği 26 haftalık randomize, kontrollü, açık etiketli çalışma, XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %60,4'ünün, 26 haftalık tedaviden sonra teyit edilmiş hipoglisemi epizodu görülmeden, HbA_{1c} < %7 olduğu hedef değerine ulaşmasıyla sonuçlanmıştır. Bu oran, insülin degludek ile gözlemlenen (%40,9, risk oranı 2,28, p< 0,0001) belirgin biçimde daha yüksektir ve liraglutid ile gözlemlenen orana (%57,7, risk oranı 1,13, p=0,3184) benzerdir. Çalışmanın temel sonuçları Şekil 1 ve Tablo 3'te belirtilmiştir.

Teyit edilen hipoglisemi oranları, glisemik kontrolden bağımsız olarak, XULTOPHY®'da insülin degludekten daha düşüktür (bkz. Şekil 1).

Bir başka kişinin yardımını gerektiren bir olay olarak tanımlanan şiddetli hipogliseminin hasta yılı başına oranı (hasta yüzdesi), XULTOPHY® için 0,01 (825 hastanın 2'si), insülin degludek için 0,01 (412 hastanın 2'si) ve liraglutid için 0,00 (412 hastadan 0'ı) olmuştur. Noktörsel hipoglisemik olayların oranı XULTOPHY® ve insülin degludek tedavisiyle benzerdir.

XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların bütününe bakıldığında bu hastalar liraglutid ile tedavi edilen hastalara göre daha az gastrointestinal yan etki yaşamışlardır. Bu, tedavi başlangıcı sırasında XULTOPHY® kullanıldığında liraglutidin tek başına kullanılmasına kıyasla, liraglutid bileşeni dozunun daha yavaş artmasından kaynaklanabilir.

XULTOPHY®'ın etkililiği ve güvenliliği 52 haftalık tedavi boyunca sürdürülmüştür. Başlangıçtan itibaren 52 hafta boyunca XULTOPHY® ile HbA_{1c}'deki azalma %1,84 olmuştur ki, liraglutid ile karşılaştırıldığında %-0,65 tahmini tedavi farkı (p< 0,0001) ve insülin degludek ile karşılaştırıldığında %-0,46 tahmini tedavi farklılığı (p< 0,0001) olmuştur. XULTOPHY® ve insülin degludek arasındaki -2,80 kg'lık tahmini tedavi farkı (p< 0,0001) ile vücut ağırlığı 0,4 kg kadar azalmıştır. Doğrulanmış hipoglisemi oranı, insülin degludek ile karşılaştırıldığında doğrulanmış hipogliseminin genel riskinde önemli bir azalma sağlayarak, hasta maruziyet yılı başına 1,8 vaka olarak kalmıştır.

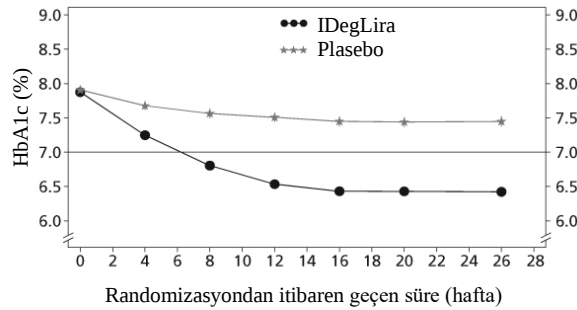


Eğriler, tek tedavi yörüngeleri olan bir negatif binom modeline göre ortalama hipoglisemi oranlarıdır; semboller, çeyreklerde gözlemlenen hipoglisemi oranlarına göre ortalama HbA_{1c}'dir.

IDegLira=XULTOPHY®, IDeg=insülin degludek, Lira=liraglutid, göz. oran=gözlemlenen oran, HYM=hasta yılı maruziyet

Şekil 1. Tek başına ya da pioglitazonla kombinasyon halinde yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarda tedavi haftasına göre ortalama HbA_{1c} (%) (sol) ve hasta yılı maruziyet başına teyit edilen hipoglisemi oranına göre ortalama HbA_{1c} (%) (sağ)

26 haftalık bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, tek başına ya da metforminle kombinasyon halindeki sülfonilüreye ek olarak XULTOPHY® kullanılmıştır. Çalışmanın önemli sonuçları Şekil 2 ve Tablo 3'te listelenmektedir.



IDegLira=XULTOPHY®

Şekil 2. Tek başına ya da metforminle kombinasyon halinde sülfonilüre ile yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında tedavi haftasına göre ortalama HbA_{1c} (%)

Şiddetli hipogliseminin hasta yılı maruziyete göre oranı (hasta yüzdesi), XULTOPHY® için 0,02 (288'de 2 hasta), plasebo için 0,00'dır (146'da 0 hasta).

Tablo 3. 26. hafta sonuçları – oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlere ekleme

	Metformin±pioglitazon'a ekleme			Sülfonilüre±metformin'e ekleme	
	XULTOPHY®	İnsülin degludek	Liraglutid	XULTOPHY®	Plasebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Başlangıç	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7	7,9→6,4	7,9→7,4
Çalışma sonu					
Ortalama değişim	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Tahmini fark		-0,47 ^{AB} [-0,58;-0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75;-0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18;-0,87]
HbA_{1c} <%7'ye ulaşan hastalar (%)					
Tüm hastalar	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8



<i>Tahmini risk oranı</i>		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
HbA_{1c} ≤ %6,5'e ulaşan hastalar (%)					
Tüm hastalar	69,7	47,5	41,1	64	12,3
<i>Tahmini risk oranı</i>		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Hasta yılı maruziyet başına teyit edilen hipoglisemi* oranı (hasta yüzdesi)					
	1,80 (31,9%)	2,57 (%38,6)	0,22 (%6,8)	3,52 (%41,7)	1,35 (%17,1)
<i>Tahmini oran</i>		0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	7,61 ^B [5,17; 11,21]		3,74 ^B [2,28; 6,13]
Vücut ağırlığı (kg)					
Başlangıç→ Çalışma sonu	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Ortalama değişim	-0,5	1,6	-3	0,5	-1
<i>Tahmini fark</i>		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (mmol/L)					
Başlangıç→ Çalışma sonu	9,2→5,6	9,4→5,8	9→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Ortalama değişim	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
<i>Tahmini fark</i>		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Çalışma sonu doz					
İnsülin deqludek (ünite)	38	53	-	28	-
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1	-
<i>Tahmini fark, insülin deqludek dozu</i>		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Başlangıç, çalışma sonu ve değişim değerleri, yapılan son gözlemdekilerdir. %95 güven aralıkları '[']' olarak belirtilmiştir.

* Teyit edilen hipoglisemi, şiddetli hipoglisemi (başka birinin yardımını gerektiren epizod) ve/veya minör hipoglisemi (plazma glukozu < 3,1 mmol/L, semptomlardan bağımsız) olarak tanımlanmaktadır.

^A XULTOPHY®'ın komparatöre göre üstünlüğünün teyit edildiği bitiş noktaları

^B p< 0,0001

^C p< 0,05



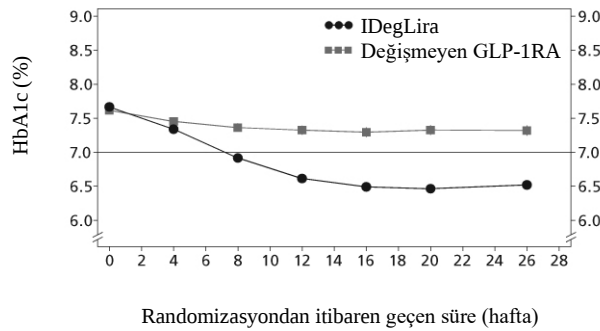
Hem XULTOPHY[®], hem de insülin glarjin'in SGLT2i ± OAD'lere eklendiği açık etiketli bir çalışmada XULTOPHY[®] ve insülin glarjin'in 100 ünite / mL etkililiği ve güvenliliği karşılaştırıldığında, XULTOPHY[®] %1,9 düşüşle (% 8,2'den % 6,3'e) glarjin'deki %1,7'lik düşüşe (% 8,4'ten %6,7'ye) kıyasla 26 hafta sonunda ortalama HbA1c düşürmede, %-0,36'lık tedavi farkı ile [-0,50; -0,21] insülin glarjin'e göre üstün bulunmuştur. Başlangıca göre, XULTOPHY[®] insülin glarjin ile tedavi edilen hastaların ağırlığındaki ortalama 2,0 kg'lık artışa kıyasla -1,92 kg'lık bir tedavi farkı (%95 CI: -2,64; -1,19) ile vücut ağırlığında değişikliğe sebep olmamıştır.

Şiddetli ya da kan glikozu ile doğrulanmış semptomatik hipoglisemi yaşayan hastaların yüzdesi, XULTOPHY[®] grubunda %12,9 ve insülin glarjin grubunda %19,5 (tahmini tedavi oranı 0,42 [%95 CI: 0,23; 0,75]) idi. Çalışmanın sonunda ortalama günlük insülin dozu, insülin glarjin ile tedavi edilen hastalar için 54 ünite ve XULTOPHY[®] ile tedavi edilen hastalar için 36 ünite idi.

GLP-1 reseptör agonisti tedavisinden geçiş

GLP-1 reseptör agonistinden XULTOPHY[®]'a geçiş, değiştirilmemiş GLP-1 reseptör agonisti tedavisine (Kısa Ürün Bilgisi'ne göre dozlama) kıyasla 26 haftalık randomize, açık etiketli bir çalışmada incelenmiştir; çalışma, tek başına metforminle (%74,2), pioglitazonla kombinasyon halinde metforminle (%2,5), sülfonilüreyle kombinasyon halinde metforminle (%21,2) ya da pioglitazon ve sülfonilüreyle kombinasyon halinde metforminle (%2,1) GLP 1 reseptör agonisti tedavisi altında yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın önemli sonuçları Şekil 3 ve Tablo 4'te listelenmektedir.



IDegLira=XULTOPHY[®], GLP-1 RA=GLP-1 reseptör agonisti

Şekil 3. GLP-1 reseptör agonistleriyle yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında tedavi haftasına göre ortalama HbA1c (%)

Şiddetli hipogliseminin hasta yılı maruziyetine göre oranı (hasta yüzdesi), XULTOPHY[®] için 0,01 (291'de 1 hasta), GLP-1 reseptör agonistleri için 0,00'dır (199'da 0 hasta).



Tablo 4. 26. hafta sonuçları - GLP-1 reseptör agonistinden geçiş

	GLP-1 reseptör agonistinden geçiş	
	XULTOPHY®	GLP-1 reseptör agonisti
N	292	146
HbA_{1c} (%) Başlangıç→Çalışma sonu Ortalama değişim <i>Tahmini fark</i>	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
HbA_{1c} <%7'ye ulaşan hastalar (%) Tüm hastalar <i>Tahmini risk oranı</i>	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28; 10,94]
HbA_{1c} ≤%6,5'e ulaşan hastalar (%) Tüm hastalar <i>Tahmini risk oranı</i>	63	22,6 7,53 ^B [4,58; 12,38]
Hasta yılı maruziyet başına teyit edilen hipoglisemi* oranı (hasta yüzdesi) <i>Tahmini oran</i>	2,82 (%32)	0,12 (%2,8) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Vücut ağırlığı (kg) Başlangıç→Çalışma sonu Ortalama değişim <i>Tahmini fark</i>	95,6→97,5 2	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/L) Başlangıç→Çalışma sonu Ortalama değişim <i>Tahmini fark</i>	9→6 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Çalışma sonu doz İnsülin degludek (ünite) Liraglutid (mg) <i>Tahmini fark, insülin degludek dozu</i>	43 1,6	<i>GLP-1 reseptör agonisti dozu bazala göre değişmeden devam edecektir</i>

Başlangıç, çalışma sonu ve değişim değerleri, yapılan son gözlemdekilerdir. %95 güven aralıkları '[']' olarak belirtilmiştir.

* Teyit edilen hipoglisemi, şiddetli hipoglisemi (başka birinin yardımını gerektiren epizod) ve/veya minör hipoglisemi (plazma glukozu < 3,1 mmol/L, semptomlardan bağımsız) olarak tanımlanmaktadır.

^A XULTOPHY®'ın komparatöre göre üstünlüğünün teyit edildiği bitiş noktaları

^B p< 0,001

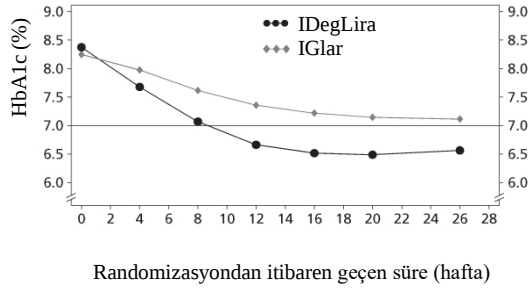
Bazal insülin tedavilerinden geçiş

Hastaların insülin glarjinden (100 ünite / mL) XULTOPHY®'a geçişi ya da metformin ve insülin glarjin (20-50 ünite) ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda insülin glarjinin yoğunlaştırılması 26 haftalık bir çalışmada çalışılmıştır. Çalışmada izin verilen maksimum doz XULTOPHY® için 50 doz adımı iken, buna karşılık insülin glarjin için maksimum doz yoktu. Karşılaştırmada, XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %54,3'ü, insülin glarjin ile tedavi



edilen hastaların %29,4 ü teyit edilmiş hipoglisemi epizodları görülmeden $HbA_{1c} < \%7$ hedef değerine ulaşmıştır (risk oranı 3,24, $p < 0,001$).

Çalışmanın önemli sonuçları Şekil 4 ve Tablo 5’te listelenmektedir.

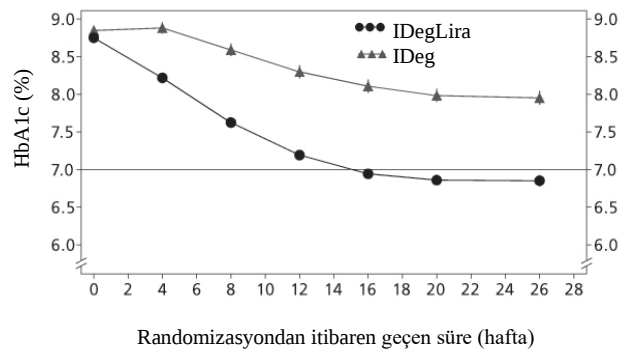


IDegLira=XULTOPHY®, IGLar=insülin glarjin

Şekil 4. İnsülin glarjinle yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında tedavi haftasına göre ortalama HbA_{1c} (%)

Şiddetli hipogliseminin hasta yılı maruziyetine göre oranı (hasta yüzdesi), XULTOPHY® için 0,00 (278’de 0 hasta), insülin glarjin için 0,01’dir (279’da 1 hasta). Noktörsal hipoglisemi olaylarının oranı XULTOPHY® için insülin glarjinle karşılaştırıldığında belirgin biçimde daha düşüktür (tahmini tedavi oranı 0,17, $p < 0,001$).

İkinci bir çalışmada, bazal insülinde XULTOPHY®’a veya insülin degludek’e geçiş, bazal insülin (20-40 ünite) ve metformin ile tek başına veya sülfonilüre/glinidler ile kombinasyon halinde yeterince kontrol edilemeyen hastalarda 26 haftalık randomize, çift kör bir çalışmada araştırılmıştır. Bazal insülin ve sülfonilüre / glinidler randomizasyonda kesilmiştir. İzin verilen maksimum doz XULTOPHY® için 50 doz adımı ve insülin degludek için 50 ünite olmuştur. XULTOPHY® ile tedavi edilen hastaların %48,7’si $HbA_{1c} < \%7$ olan hedef değerine teyit edilmiş hipoglisemi epizodları görülmeden ulaşmıştır; bu oran, insülin degludekle gözlemlenene göre (%15,6) belirgin biçimde daha yüksektir (risk oranı 5,57, $p < 0,0001$). Çalışmanın sonuçları Şekil 5’te ve Tablo 5’te gösterilmiştir.



IDegLira=XULTOPHY®, IDeg=insülin degludek

Şekil 5. Bazal insülinle yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarında tedavi haftasına göre ortalama HbA_{1c} (%)



Şiddetli hipogliseminin hasta yılı maruziyetine göre oranı (hasta yüzdesi), XULTOPHY® için 0,01 (199'da 1 hasta), insülin degludek için 0,00'dır (199'da 0 hasta). Noktöurnal hipoglisemi olaylarının oranı XULTOPHY® ve insülin degludek tedavilerinde benzerdir.

Tablo 5. 26. hafta sonuçları - Bazal insülininden geçiş

	İnsülin glarjinden (100 ünite/mL) geçiş		Bazal insülininden (NPH, insülin detemir, insülin glarjin) geçiş	
	XULTOPHY®	İnsülin glarjin, doz sınırı yok	XULTOPHY®	İnsülin degludek, Maksimum 50 doza izin verilir.
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Başlangıç → Çalışma sonu	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8
Ortalama değişim	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
<i>Tahmini fark</i>		<i>-0,59^{AB} [-0,74; -0,45]</i>		<i>-1,05^{AB} [-1,25; -0,84]</i>
HbA_{1c} <%7'ye ulaşan hastalar (%) Tüm hastalar	71,6	47	60,3	23,1
<i>Tahmini risk oranı</i>		<i>3,45^B [2,36; 5,05]</i>		<i>5,44^B [3,42; 8,66]</i>
HbA_{1c} ≤%6,5'e ulaşan hastalar (%) Tüm hastalar	55,4	30,8	45,2	13,1
<i>Tahmini risk oranı</i>		<i>3,29^B [2,27; 4,75]</i>		<i>5,66^B [3,37; 9,51]</i>
Hasta yılı maruziyet başına teyit edilen hipoglisemi* oranı (hasta yüzdesi) <i>Tahmini oran</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>
Vücut ağırlığı (kg) Başlangıç→ Çalışma sonu	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Ortalama değişim	-1,4	1,8	-2,7	0
<i>Tahmini fark</i>		<i>-3,20^{AB} [-3,77; -2,64]</i>		<i>-2,51^B [-3,21; -1,82]</i>
FPG (mmol/L) Başlangıç→ Çalışma sonu	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7



Ortalama değişim	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Tahmini fark		-0,01 [-0,35;0,33]		-0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Çalışma sonu doz				
İnsülin değludek (ünite)	41	66 ^D	45	45
Liraglutid (mg)	1,5	-	1,7	-
Tahmini fark, insülin değludek dozu		-25,47 ^B [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Başlangıç, çalışma sonu ve değişim değerleri, yapılan son gözlemdekilerdir. %95 güven aralıkları '[']' olarak belirtilmiştir.

* Teyit edilen hipoglisemi, şiddetli hipoglisemi (başka birinin yardımını gerektiren epizod) ve/veya minör hipoglisemi (plazma glukozu <3,1 mmol/L, semptomlardan bağımsız) olarak tanımlanmaktadır.

^A XULTOPHY®'ın komparatöre göre üstünlüğünün teyit edildiği bitiş noktaları

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D İnsülin glarjin ortalama ön çalışma dozu 32 ünitedir

İnsülin glarjin (100 ünite/mL) ve metformin ile kontrolü yetersiz olan tip 2 diabetes mellitus hastaları ile gerçekleştirilen 26 haftalık bir çalışmada, bolus insülin (insülin aspart) ile bazal insülin (insülin glarjin 100 ünite/mL) kombinasyonu içeren bir bazal-bolus insülin rejimi ile karşılaştırıldığında XULTOPHY® ile tedavide her iki grupta da HbA1c'de benzer bir düşüş görülmüştür (her iki grupta da ortalama% 8,2'den % 6,7'ye). Her iki grubun % 66-67'sinde HbA1c'de % 7'lik düşüş elde edilmiştir. Başlangıca kıyasla XULTOPHY® ile vücut ağırlığında 0,9 kg'lık ortalama bir azalma ve bazal-bolus rejimi ile tedavi edilen hastalarda 2,6 kg'lık ortalama bir artış meydana gelmiştir; tahmini tedavi farklılığı -3,57 kg [95% GA: -4,19; -2,95]. Ağır seyreden veya kan glukozu ile doğrulanmış semptomatik hipoglisemi yaşayan hastaların yüzdesi, XULTOPHY® grubunda % 19,8, bazal-bolus insülin grubunda % 52,6 olmuştur ve tahmin edilen oran 0,11 [% 95 GA: 0,08-0,17]'dir. Çalışmanın sonunda günlük toplam insülin dozu, bazal-bolus insülin rejimi ile tedavi edilen hastalar için 84 ünite (52 ünite bazal insülin ve 32 ünite bolus insülin) ve XULTOPHY® ile tedavi edilen hastalar için 40 ünite olmuştur.

Kardiyovasküler güvenlik

XULTOPHY® ile herhangi bir kardiyovasküler sonuç çalışması yapılmamıştır

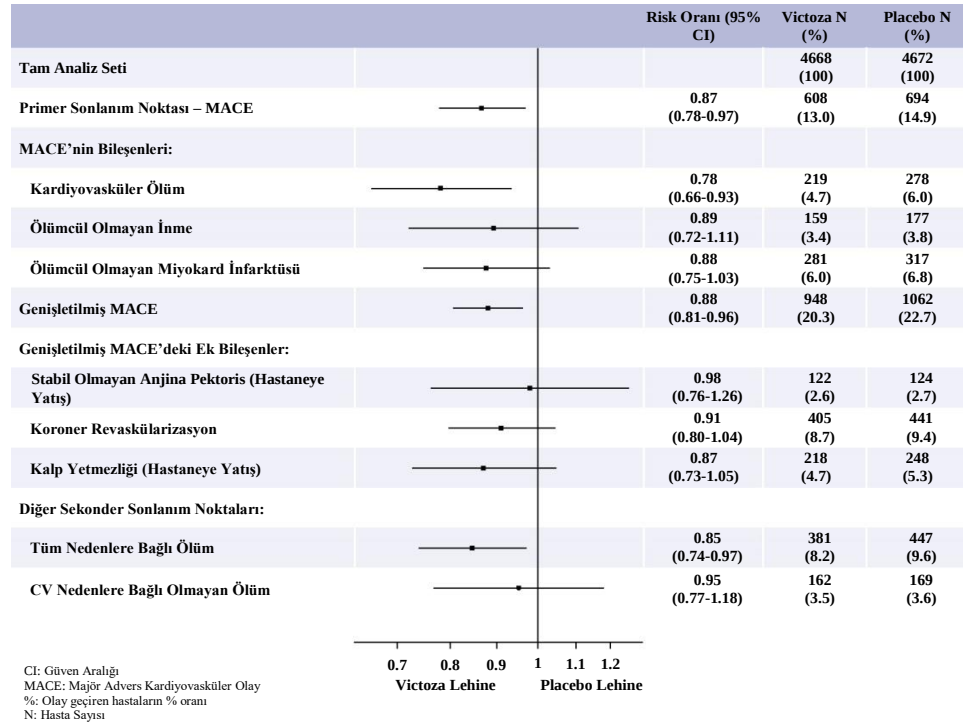
Liraglutid (Victoza®)

Liraglutid'in Diyabetteki Etkisi ve Etkinliği - Kardiyovasküler Sonlanım Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

LEADER çalışması çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör bir klinik çalışmadır. 9.340 hasta, kardiyovasküler (CV) risk faktörleri ve HbA1c için standart tedaviye ek olarak liraglutid (4.668) ya da plasebo (4.672) koluna randomize edilmiştir. Çalışma sonunda liraglutid ve plaseboya randomize katılımcıların sırasıyla %99,7 ve %99,6'sı için vital durum veya primer sonuç bilgisi elde edilmiştir. Gözlem süresi minimum 35 yıl ve maksimum 5 yıla kadardır. Çalışma popülasyonuna ≥ 65 yaş (n=4.329) ve ≥ 75 yaş (n=836) hastalar ile hafif (n=3.907), orta (n=1.934) ve ciddi (n=224) böbrek yetmezliği olan hastalar dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 64 olup, ortalama BKİ 32,5 kg/m²'dir. Ortalama diyabet süresi 12,8 yıldır.



Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör kardiyovasküler advers olayın ((MACE): CV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süredir. Liraglutid plaseboya kıyasla MACE riskini önlemede anlamlı derecede üstün bulunmuştur.(Şekil 6).



Şekil 6. Görülen Kardiyovasküler Olayların Her Biri İçin Forest Grafiği- Tam Analiz Seti
Standart tedaviye eklenen liraglutidle plaseboya kıyasla başlangıçtan 36. aya kadar HbA_{1c} düzeyinde azalma (%-1,16'ya karşı %-0,77; tahmini tedavi farklılığı [TTF] %-0,40 [-0,45; -0,34]) gözlenmiştir.

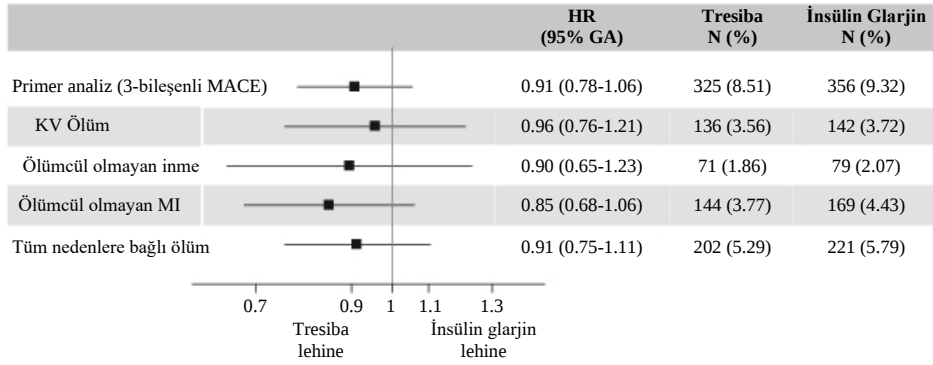
İnsülin degludek

DEVOTE, yüksek kardiyovasküler olay riski altındaki tip 2 diabetes mellitus'lu 7.637 hastada insülin degludek'in kardiyovasküler güvenliliğini insülin glarjin (100 ünite / mL) ile karşılaştıran, ortalama 2 yıl süreyle devam eden randomize, çift-kör ve olaya-dayalı bir klinik çalışmadır. Primer analiz, randomizasyondan itibaren kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan 3 bileşenli majör kardiyovasküler advers olayın (MACE) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süredir.

Çalışma, insülin degludek'i insülin glarjin'e kıyasla MACE risk oranını, önceden belirlenmiş 1,3 risk sınırını dışlamak üzere tasarlanmış bir eşdeğerlilik çalışmasıdır. İnsülin degludek'in insülin glarjin ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler güvenliliği doğrulanmıştır (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Şekil 7).

Başlangıçta HbA_{1c} her iki tedavi grubunda da %8,4 bulunmuştur ve 2 yıl sonra HbA_{1c} insülin degludek ve insülin glarjin için de %7,5 olmuştur.





N: Çalışma süresince ilk OYK onaylı olaya sahip kişi sayısı.

%: Randomize seçilen gönüllülerin sayısına bağlı olarak ilk EAC onaylı olaya sahip gönüllülerin yüzdesi

OYK: Olay yargılama komitesi

KV: Kardiyovasküler

MI: Miyokard enfarktüsü

GA: %95 güven aralığı

Şekil 7. DEVOTE çalışmasında 3-bileşenli MACE analizinin ve her bir kardiyovasküler sonlanım noktasının forest grafiği

İnsülin sekresyonu/beta-hücre fonksiyonu

XULTOPHY®, insülin degludek ile karşılaştırıldığında beta-hücre fonksiyonu için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-β) ile ölçüldüğünde beta-hücre fonksiyonunu iyileştirmektedir. Tip 2 diyabetli 260 hastaya uygulanan 52 haftalık tedaviden sonra yapılan bir standart yemek testinde, insülin degludek ile karşılaştırıldığında insülin sekresyonunda iyileşme görülmüştür. 52 haftalık tedaviden daha uzun tedaviye ilişkin veri bulunmamaktadır.

Kan basıncı

Tek başına ya da pioglitazonla kombinasyon halindeki metforminle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, ortalama sistolik kan basıncı XULTOPHY® ile 1,8 mmHg, insülin degludek ile 0,7 mmHg, liraglutid ile 2,7 mmHg düşmüştür. Tek başına ya da metforminle kombinasyon halinde sülfonilüre ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalardaki düşüş, XULTOPHY® ile 3,5 mmHg, plasebo ile 3,2 mmHg'dir. Farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bazal insülinle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda gerçekleştirilen üç çalışmada, sistolik kan basıncı XULTOPHY® ile 5,4 mmHg, insülin degludek ile 1,7 mmHg düşmüştür ve tahmini tedavi farkı olan -3,71 mmHg istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,0028); sistolik kan basıncı XULTOPHY® ile 3,7 mmHg ve insülin glarjinde 0,2 mmHg düşmüştür ve tahmini tedavi farkı olan -3,57 mmHg istatistik açıdan anlamlıdır (p<0,001); sistolik kan basıncı XULTOPHY® ile 4,5 mmHg ve insülin glarjin U100 + insülin aspartta 1,16 mm Hg düşmüştür ve tahmini tedavi farkı olan -3,70 mmHg istatistik açıdan anlamlıdır (p=0,0003)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Genel olarak, ayrı ayrı insülin degludek ve liraglutid enjeksiyonlarıyla karşılaştırıldığında, XULTOPHY® olarak uygulanan insülin degludek ve liraglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki görülmemiştir.

Aşağıdaki veriler, tek başına insülin degludek ya da liraglutid uygulamasından elde edildiği belirtilmediği takdirde, XULTOPHY®'ın farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.



Emilim:

İnsülin degludekin toplam maruziyeti, tek başına insülin degludek ve XULTOPHY® uygulamasından sonra eşdeğerdir ancak XULTOPHY® uygulamasında C_{maks} değeri %12 daha yüksektir. Liraglutidin toplam maruziyeti, tek başına liraglutid ve XULTOPHY® uygulamasından sonra eşdeğerdir ancak XULTOPHY® uygulamasında C_{maks} değeri %23 daha düşüktür. XULTOPHY® hastaların kan glukozu hedeflerine göre bireysel olarak başlatıldığı ve titrasyon yapıldığı için, bu farkların klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, tam doz aralığında uygulanan XULTOPHY® dozunda insülin degludek ve liraglutid maruziyeti orantısal olarak yükselmektedir.

XULTOPHY®'ın farmakokinetik profili günde bir kez dozlama ile tutarlıdır ve insülin degludek ve liraglutidin kararlı durum konsantrasyonuna günlük uygulamanın başlamasından 2-3 gün sonra ulaşılmaktadır.

Dağılım:

İnsülin degludek ve liraglutid plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanmaktadır (sırasıyla >%99 ve >%98).

Biyotransformasyon:

İnsülin degludek

İnsülin degludekin bozunması insan insülinine benzer; oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Liraglutid

Sağlıklı gönüllülere tek bir radyoaktif işaretli [³H]-liraglutid dozu uygulamasını takip eden 24 saat boyunca, plazmadaki majör bileşen intakt liraglutid olmuştur. İki minör plazma metaboliti saptanmıştır (toplam plazma radyoaktivite maruziyetinin $\leq$ %9 ve $\leq$ %5'i). Liraglutid, majör eliminasyon yolu olarak belirlenen spesifik bir organ olmaksızın büyük proteinlere benzer bir mekanizma ile metabolize olur.

Eliminasyon:

İnsülin degludekin yarı ömrü yaklaşık 25 saattir ve liraglutidin yarı ömrü yaklaşık 13 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar ($\geq$ 65 yaş):

XULTOPHY® ile tedavi edilen, 83 yaşına kadar yetişkin hastaların dahil olduğu bir popülasyon farmakokinetik veri analizine göre, yaş XULTOPHY®'ın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye sahip değildir.



Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, cinsiyet XULTOPHY®'ın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Etnik köken:

Beyaz, Siyah, Hintli, Asyalı ve Hispanik hastaların dahil olduğu bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, etnik köken XULTOPHY®'ın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Böbrek yetmezliği:

İnsülin degludek

Sağlıklı gönüllüler ve böbrek yetmezliği olan hastalar arasında insülin degludekin farmakokinetiği açısından fark yoktur.

Liraglutid

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan olgularda liraglutid maruziyeti düşüktür. Liraglutid maruziyeti, hafif (kreatinin klerensi, CrCl 50-80 ml/dk), orta (CrCl 30-50 ml/dk) ve şiddetli (CrCl <30 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyaliz gerektiren son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %33, %14, %27 ve %26 oranlarında düşüş göstermiştir. Benzer olarak, 26 haftalık bir klinik çalışmada, tip 2 diyabeti ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların (CrCL 30-59 ml/dk) liraglutid maruziyetinin, tip 2 diyabetli ve normal böbrek fonksiyonlu ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastaları kapsayan başka bir klinik çalışma ile kıyaslandığında %26 oranında daha düşük olduğu görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği:

İnsülin degludek

Sağlıklı gönüllüler ve karaciğer yetmezliği olan hastalar arasında insülin degludekin farmakokinetiği açısından fark yoktur.

Liraglutid

Tek-doz çalışmasında, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda liraglutidin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif-orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda liraglutid maruziyeti %13-23 oranında azalmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh skoru > 9) hastalarda maruziyet anlamlı derecede daha düşüktür (%44).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adölesanlarda XULTOPHY® ile çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik geliştirme programını desteklemek amacıyla, insülin degludek/liraglutid klinik dışı geliştirme programı kapsamında, tek bir ilgili tür (Wistar sıçanları) üzerinde 90 güne kadar sürelerde pivot kombinasyon toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Lokal tolerans tavşanlarda ve domuzlarda incelenmiştir.

Klinik dışı güvenlilik verilerinde, tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarına göre insanlar için güvenlilik endişesi ortaya çıkmamıştır.



Tavşanlar ve domuzlarda gerçekleştirilen iki çalışmada görülen lokal doku reaksiyonları, sırasıyla sınırlı ila hafif inflamasyon reaksiyonlarıdır.

İnsülin degludek/liraglutid kombinasyonu ile karsinogenez, mutajenez ya da fertilité bozukluğunu inceleme amaçlı çalışma gerçekleştirilmemiştir. Aşağıdaki veriler, insülin degludek ve liraglutidin ayrı olarak incelendiği çalışmalara dayanmaktadır.

İnsülin degludek

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinogenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler insanlar için herhangi bir güvenlik sorunu ortaya koymamıştır.

İnsülin degludekin metabolik potensine bağlı mitojenik potansiyelinin oranı insan insülini ile karşılaştırıldığında değişmemiştir.

Liraglutid

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi veya genotoksikite üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı veriler insana özel zararların olmadığını göstermiştir. Sıçan ve farelerdeki 2-yıllık karsinogenez çalışmaları ölümle sonuçlanmayan tiroid C-hücreli tümörler gözlemlenmiştir. Sıçanlarda, advers etkinin görülmediği düzey (NOAEL) gözlemlenmiştir. Bu tümörler 20 ay boyunca tedavi alan maymunlarda gözlemlenmiştir. Kemirgenlerdeki bu bulgulara, kemirgenlerin özellikle duyarlı olduğu, genotoksik olmayan, spesifik GLP-1 reseptörünün aracılık ettiği bir mekanizma sebep olmaktadır. İnsanlar için ilişki muhtemelen düşüktür ancak tamamen dışlanamaz. Tedaviyle ilişkili başka tümörler bulunmamıştır.

Hayvan çalışmaları liraglutidin doğurganlık üzerine doğrudan zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir, ancak en yüksek dozda erken embriyonik ölümler hafifçe artmıştır. Gebeliğin orta döneminde liraglutid dozlaması maternal kilo ve fetal büyümede azalmayla birlikte benzer etkilerle sıçanların kaburgalarında ve tavşanlarda iskelet değişikliklerine sebep olmaktadır. Sıçanlar liraglutide maruz kaldıklarında neonatal büyüme azalmakta ve bu, yüksek doz grubunda süttten kesme sonrası dönemde de sürmektedir. Yenidoğan büyümesindeki azalmanın, direkt GLP-1 etkisine bağlı olarak yavrunun süt alımının azalmasından mı, yoksa azalmış kalori alımından kaynaklanan maternal süt üretiminin azalmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol

Fenol

Çinko asetat

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler



XULTOPHY®'a ilave edilen maddeler, etkin maddelerin bozunmasına neden olabilir. XULTOPHY®, infüzyon sıvılarına karıştırılmamalıdır. Bu tıbbi ürün başka herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

İlk kullanımdan sonra: Tıbbi ürün 21 gün boyunca 30°C ve altında saklanabilir. Tıbbi ürün ilk açılmasından 21 gün sonra atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlk kullanımdan önce: Buzdolabında saklanmalıdır (2°C - 8°C). Dondurucu bölümün uzağında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için, kalemin kapağı kapalı tutulmalıdır.

İlk kullanımdan sonra: 30°C ve altında ya da buzdolabında saklanmalıdır (2°C - 8°C). Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için, kalemin kapağı kapalı tutulmalıdır.

Tıbbi ürünün ilk kullanımdan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen, polikarbonat ve akrilonitril butadiyen stirenden yapılmış, kullanıma hazır, çok dozlu, tek kullanımlık, kullanıma hazır kalem içerisinde piston (halobutil) ve tıpalı (halobutil/poliizopren) kartuş (tip 1 cam) içinde 3 mL çözelti.

1, 3, 5 ve 10'luk çoklu paket (5 kalemlik 2 paket) kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları piyasada mevcut olmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazır kalem, 8 mm uzunluğa ve 32G inceliğe kadar NovoFine®/NovoTwist® iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Kullanıma hazır kalem sadece bir kişinin kullanımı içindir.

Eğer çözelti, berrak ve renksiz görünümde değilse XULTOPHY® kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş XULTOPHY® kullanılmamalıdır.

Her kullanımdan önce mutlaka yeni bir iğne ucu takılmalıdır. İğne uçları asla yeniden kullanılmamalıdır. Hasta her enjeksiyondan sonra iğne ucunu atmalıdır.

Tıkanmış iğne durumunda hastalar kullanma talimatına eşlik eden kullanım kılavuzunda anlatıldığı şekilde talimatlara uymalıdır.



Kullanıma yönelik ayrıntılı bilgi için Kullanma Talimatı'na bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

2018/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

