

6 Коротка характеристика заходів у плані управління ризиками за лікарським засобом

6.2 Елементи для публічної короткої характеристики

6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Препарат Ксалтофай® - це лікарський засіб для лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих. Цукровий діабет 2 типу - це захворювання, при якому підшлункова залоза не виробляє достатньо інсуліну для контролю рівня глюкози (цукру) в крові, або коли організм не може ефективно використовувати інсулін. В 2010 році близько 1 з 15 дорослих в Європі страждали на це захворювання. Цукровий діабет 2 типу частіше розвивається у людей, у яких є родичі з таким захворюванням, у людей з етнічним походженням, яке, як відомо, асоціюється з більш високим ризиком (наприклад, азіатське або африканське походження), у людей старше 40 років, або у людей з надмірною вагою або ожирінням, які не роблять фізичних вправ, мають високий артеріальний тиск або курять.

Люди з цукровим діабетом 2 типу на момент постановки діагнозу, як правило, страждають на інші захворювання, а також вони піддаються підвищеному ризику розвитку таких захворювань, як серцево-судинні хвороби, діабетична ретинопатія та хвороби нирок.

6.2.2 Коротка характеристика користі лікування

Препарат Ксалтофай® містить активні субстанції інсулін деглудек та ліраглутид. Він застосовується шляхом ін'єкції під шкіру разом з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами у пацієнтів, у яких рівень глюкози в крові (цукру в крові) не контролюється лише пероральними лікарськими засобами.

Ін'єкція препарату Ксалтофай® один раз на добу продемонструвала користь для контролю рівня глюкози в крові у двох основних дослідженнях у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. В обох дослідженнях основним показником ефективності була зміна рівня речовини, яка називається глікозильованим гемоглобіном (HbA_{1c}), в крові через 6 місяців лікування, що свідчить про те, наскільки добре контролюється рівень глюкози в крові.

- В першому дослідженні взяли участь 1663 пацієнта, у яких діабет був резистентним до пероральних протидіабетичних лікарських засобів метформіну або метформіну і піоглітазону; додавання препарату Ксалтофай® до їхньої терапії порівнювалося з додаванням будь-якої з його активних субстанцій - інсуліну деглудек або ліраглутиду. Середній рівень HbA_{1c} на початку дослідження становив 8,3%. Через 6 місяців лікування препаратом Ксалтофай® він знизився до 6,4% у порівнянні з 6,9% з інсуліном деглудек і 7,0% з ліраглутидом. Порівнянні результати спостерігалися у групі пацієнтів, які продовжували лікування до 1 року.
- В другому дослідженні взяли участь 413 пацієнтів, у яких рівень глюкози в крові був резистентним до комбінації інсуліну та метформіну, незалежно від застосування інших

пероральних протидіабетичних лікарських засобів. Лікування препаратом Ксалтофай® та метформіном порівнювалося з лікуванням інсуліном деглудек та метформіном. Середній рівень HbA1c на початку дослідження становив 8,7% у групі препарату Ксалтофай® і знизився через 6 місяців лікування до 6,9%. У групі препарату порівняння він знизився з 8,8% до 8,0%.

Більшість пацієнтів, які проходили лікування препаратом Ксалтофай®, досягали контролю рівня глюкози в крові (цільові рівні HbA1c нижче 7,0%), а багато пацієнтів досягали рівнів HbA1c нижче 6,5%. В дослідженнях також розглядалися інші ефекти лікування, у тому числі вплив на масу тіла; в цілому вона була стабільною або трохи знижувалася у пацієнтів, які проходили лікування препаратом Ксалтофай®, але зазвичай збільшувалася у пацієнтів, які отримували інсулін деглудек, і знижувалася з ліраглутидом.

6.2.3 Невідома інформація щодо користі терапії

Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки або тяжким порушенням функції нирок. Дослідження, що використовувалися для отримання ліцензії на препарат Ксалтофай®, не включали пацієнтів, яким вводили менше 20 одиниць або більше 50 одиниць базального інсуліну перед переходом на препарат Ксалтофай®, а тому невідомо, чи буде еквівалентною дія препарату у таких пацієнтів.

6.2.4 Коротка характеристика загроз безпеки

Таблиця 90 Важливі виявлені ризики

Ризик	Що відомо	Передбачуваність
Діарея або відчуття нудоти або нудота (Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота та блювота)	В 1 з 10 пацієнтів буде спостерігатися діарея, відчуття нудоти або нудота. Ці явища, як правило, легкі та виникають на початку лікування або при підвищенні дози. Зазвичай вони проходять через кілька днів або тижнів. Однак якщо вони тяжкі, то вони можуть спричинити зневоднення внаслідок втрати рідини з організму.	Медичні працівники повинні інформувати пацієнтів про необхідність пити достатню кількість рідини, щоб уникнути зневоднення, якщо виникає діарея або блювота.
Низький рівень цукру в крові (гіпоглікемія)	Низький рівень цукру в крові є найчастішим побічним ефектом препарату Ксалтофай®, який спостерігається у більше ніж 1 з 10 пацієнтів. У рідкісних випадках (4 з 1000 пацієнтів) це явище може бути тяжким і небезпечним для життя. Якщо препарат Ксалтофай® застосовується в комбінації з таким типом протидіабетичних засобів, який називається сульфонілсечовиною, гіпоглікемія може виникати частіше.	Інформація про препарат Ксалтофай® містить попередження про ризик зниження рівня цукру в крові та способи його контролю. Якщо пацієнти помічають ознаки зниження рівня цукру в крові, їм необхідно прийняти таблетки глюкози або з'їсти закуску з високим вмістом цукру. Пацієнти повинні регулярно контролювати рівні цукру в крові. Ризик низького рівня цукру в крові при застосуванні препарату Ксалтофай® в комбінації з сульфонілсечовиною можна зменшити шляхом зниження дози сульфонілсечовини.
Алергічні реакції	Алергічні реакції на препарат Ксалтофай® виникають нечасто; шкірні реакції, такі як сверблячий висип (кропив'янка) спостерігаються менш ніж у 1 зі 100 пацієнтів. Більш тяжкі алергічні реакції, включаючи набряк тканин навколо шиї, обличчя, рота та/або горла, зустрічаються рідко.	Інформація про препарат Ксалтофай® містить попередження для лікарів і пацієнтів про можливість виникнення алергічних реакцій. Пацієнти не повинні застосовувати цей препарат, якщо вони страждають на алергію до будь-якого з його інгредієнтів.
Запалення підшлункової залози (Панкреатит)	В дуже рідкісних випадках лікарські засоби, які працюють як ліраглутид, можуть бути пов'язані з панкреатитом.	Інформація про препарат Ксалтофай® містить попередження для лікарів і пацієнтів про ризик розвитку панкреатиту. Пацієнти повинні повідомляти свого лікаря, якщо у них розвивається сильний біль у животі, який не проходить, оскільки це може бути ознакою панкреатиту. Якщо є підозра на панкреатит, лікування препаратом Ксалтофай® слід припинити, а якщо панкреатит підтвердиться, не слід знову розпочинати застосування препарату Ксалтофай®. Препарат слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі.

Таблиця 91 Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Порушення функції нирок (Змінена функція нирок)	Якщо у пацієнтів вникає зневоднення внаслідок діареї та блювоти, це може зменшити ефективність роботи нирок. Медичні працівники повинні інформувати пацієнтів про необхідність пити достатню кількість рідини, щоб уникнути зневоднення, якщо виникає діарея або блювота.
Захворювання серця та інсульт (Порушення з боку серцево-судинної системи)	У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу більш високий ризик захворювань серця та інсульту, що можуть призвести до смерті, і цей ризик може бути ще вищим у пацієнтів, які приймають протидіабетичні засоби. Компанія, яка займається продажем препарату Ксалтофай®, проводить дослідження з ліраглутидом для оцінки того, чи він впливає на ризик розвитку цих захворювань.
Утворення антитіл	Застосування інсуліну або ліраглутиду може призвести до того, що імунна система (природний захист організму) почне виробляти антитіла до препарату. У рідкісних випадках ці антитіла можуть нейтралізувати дію лікарського засобу, і лікарю буде потрібно змінити дозу або препарат. Однак цього не спостерігалось в дослідженнях препарату Ксалтофай.
Помилки при застосуванні препарату	Помилки при застосуванні препарату можуть виникати, якщо пацієнт приймає неправильну дозу, або якщо пацієнт плутає препарат Ксалтофай® з іншим ін'єкційним протидіабетичним засобом, таким як швидкодіючий (болосний) інсулін. Перед кожною ін'єкцією слід завжди перевіряти етикетку, щоб впевнитися у введенні потрібного препарату. Компанія, яка займається продажем препарату Ксалтофай®, підготувала навчальні матеріали для лікарів в ЄС, щоб допомогти пояснити пацієнтам про застосування препарату і зменшити ризик помилок при застосуванні препарату.
Рак та пухлини, включаючи рак щитоподібної та підшлункової залози (Новоутворення, включаючи медулярний рак щитоподібної залози та рак підшлункової залози)	Проводилися дослідження, які викликали занепокоєння, що інсуліни, такі як інсулін деглудек в препараті Ксалтофай®, можуть бути пов'язані з невеликим підвищенням ризику розвитку раку. Однак до теперішнього часу не існує переконливих даних, які б пов'язували ці інсуліни з таким підвищенням ризику раку. Коли ліраглутид, іншу активну субстанцію в препараті Ксалтофай®, давали щурам і мишам протягом більшої частини їхнього життя, спостерігалось більше випадків раку щитоподібної залози. Невідомо, чи викликає ліраглутид ці рідкісні види раку щитоподібної залози (С-клітинні пухлини щитоподібної залози, у тому числі медулярний рак щитоподібної залози) у людей. Крім того, існують занепокоєння, що препарати, які працюють так само, як ліраглутид, можуть підвищити ризик розвитку раку підшлункової залози. На сьогоднішній день свідчення з досліджень ліраглутиду та результати, отримані після початку його продажу, не вказують на те, що лікування ліраглутидом викликає рак. На сьогоднішній день дослідження саме з препаратом Ксалтофай® не викликали занепокоєння з приводу його зв'язку з підвищеним ризиком розвитку раку, включаючи рак щитоподібної та підшлункової залози, але кількість явищ ще доволі мала, щоб робити остаточні висновки; отже, поки не буде отримано кращих свідчень, це розглядатиметься як потенційний ризик.

Таблиця 92 Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей та підлітків	Препарат Ксалтофай® не вивчався у людей віком до 18 років, тому невідомо, чи препарат Ксалтофай® безпечний та ефективний у цій віковій групі.
Пацієнти, чиє серце не може прокачувати кров по тілу належним чином (тяжка хронічна серцева недостатність, NYHA III-IV)	Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів з тяжкою хронічною серцевою недостатністю. Ці пацієнти також не приймали участі у дослідженнях з інсуліном деглудек. Однак вони включені в дослідження з ліраглутидом, яке наразі триває.
Одночасне застосування варфарину і препарату Ксалтофай® (Лікарські взаємодії з варфарином)	Відомо, що багато лікарських засобів впливають на дію варфарину (лікарський засіб, що застосовується для розрідження крові та припинення її згортання). До теперішнього часу не повідомлялося про проблеми ефективності або безпеки у пацієнтів, які приймали варфарин разом з ліраглутидом або інсуліном деглудек. Крім того, препарат Ксалтофай® безпечно застосовувався у деяких пацієнтів, які також приймали варфарин. Проте кількість пацієнтів, які застосовували препарат Ксалтофай® і варфарин в дослідженнях, була доволі малою для того, щоб зробити якісь висновки. Тому пацієнти, які починають застосовувати препарат Ксалтофай® під час прийому варфарину або аналогічних лікарських засобів, повинні частіше перевіряти згортання крові (називається «моніторинг МНВ»).
Застосування препарату Ксалтофай® у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (Застосування поза зареєстрованими показаннями у пацієнтів з ЦД1Т)	Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, і, отже, не схвалений для цього показання. Невідомо, чи препарат Ксалтофай® безпечний та ефективний у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.
Пацієнти з порушенням функції печінки (Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки)	Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки, а тому інформації про застосування препарату Ксалтофай® у цій групі пацієнтів небагато. Це означає, що препарат Ксалтофай® наразі не може бути рекомендований для застосування у цих пацієнтів.
Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок (Застосування у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок)	Препарат Ксалтофай® не досліджувався належним чином у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. Інформація про застосування препарату Ксалтофай® у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок відсутня. Це означає, що препарат Ксалтофай® наразі не може бути рекомендований для застосування у цих пацієнтів. Це включає пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.
Жінки, які хочуть завагітніти, вагітні жінки або жінки в період годування груддю	Препарат Ксалтофай® достатньо не вивчався у вагітних жінок або жінок в період годування груддю. Препарат не слід застосовувати вагітним жінками або жінкам, які годують груддю, жінкам, які вважають, що вони вагітні, або планують мати дитину.
Перехід з ін'єкційних протидіабетичних засобів (базальний інсулін)	Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів, які раніше проходили лікування менше ніж 20 одиницями або більше ніж 50 одиницями (базального) інсуліну тривалої дії на добу. Пацієнтам, які переходять на лікування препаратом Ксалтофай®, може знадобитися більше перевірок рівня цукру в крові. Це слід обговорити з лікарем.

Ризик	Що відомо
Застосування препарату Ксалтофай® у пацієнтів старше 75 років	Препарат Ксалтофай® досліджувався у дуже невеликого числа пацієнтів старше 75 років. Невідомо, чи препарат Ксалтофай® можна безпечно застосовувати у пацієнтів старше 75 років.

Абревіатури: МНВ = міжнародне нормалізоване відношення; NYHA = Нью-Йоркська кардіологічна асоціація; ЦКІТ = цукровий діабет 1 типу.

6.2.5 Коротка характеристика заходів щодо мінімізації ризиків за загрозами безпеки

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗЛЗ), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальні відомості про те, як застосовувати препарат, і описує ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, перелічені в цих документах, відомі як «рутинні заходи щодо мінімізації ризиків».

ІМЗЛЗ є частиною інформації про препарат. Інформацію про препарат Ксалтофай® можна знайти на сторінці публічного звіту з оцінки лікарського препарату для Ксалтофай®.

Цей препарат має особливі умови та обмеження для його безпечного та ефективного застосування (додаткові заходи щодо мінімізації ризику). Докладні відомості про ці умови та основні елементи будь-якого навчального матеріалу можна знайти у Додатку II до інформації про препарат, яка опублікована на сторінці публічного звіту з оцінки лікарського препарату для Ксалтофай®; однак те, як вони будуть впроваджуватися в кожній країні, залежатиме від домовленості між власником реєстраційного посвідчення та національними органами.

Ці додаткові заходи щодо мінімізації ризиків застосовуються до наступних ризиків:

Таблиця 93 Помилки при застосуванні препарату

<p>Захід щодо мінімізації ризиків: Навчальні матеріали для медичних працівників</p> <p>Мата та обґрунтування: Ксалтофай® - це новий варіант терапії для людей з цукровим діабетом 2 типу. Доза препарату Ксалтофай® вимірюється у «кроках дози». Формулювання «кроки дози» було введено, щоб об'єднати одиниці інсуліну деглудек і міліграми ліраглутиду в один термін, який описує дозування препарату Ксалтофай®.</p> <p>Оскільки препарат Ксалтофай® - це новий варіант терапії, а «крок дози» - це новий спосіб опису дозування, існує ризик помилок при застосуванні препарату (помилки при дозуванні). Вибір неправильної початкової дози або неправильна корекція дози може призвести до застосування надмірної або замалої кількості препарату, що, у свою чергу, може призвести до дуже високого або дуже низького рівня цукру в крові або до реакцій, таких як нудота, блювота та діарея. Тому важливо, щоб медичні працівники правильно консультували пацієнтів і повідомляли про всі помилки при застосуванні препарату.</p> <p>Опис: Компанія яка займається продажем препарату, надає навчальні матеріали для медичних працівників в ЄС, в яких пояснюється:</p> <ul style="list-style-type: none"> • що препарат Ксалтофай® - це новий варіант терапії для людей з цукровим діабетом 2 типу; • як застосовувати препарат Ксалтофай® у кроках дози та встановлювати дозу; • як обрати рекомендовану початкову дозу препарату Ксалтофай®; • як коректувати дозу препарату Ксалтофай®;

Захід щодо мінімізації ризику: Навчальні матеріали для медичних працівників

- що необхідно повідомляти про всі помилки при застосуванні препарату.

Зміст, формат та поширення цих матеріалів буде узгоджуватися з органами охорони здоров'я окремих країн ЄС.

6.2.6 План пострестраційної розробки

В пострестраційному періоді відсутні заплановані дослідження безпеки або ефективності.

Дослідження, які є умовою для видачі реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

6.2.7 Коротка характеристика змін, внесених до плану управління ризиками з часом

Таблиця 94 Коротка характеристика змін, внесених до плану управління ризиками з часом

Редакція і версія	Дата	Загроза безпеки	Коментар
Редакція 2, Версія 1	24 листопада 2014 р.	Відсутня інформація Перехід з ін'єкційної протидіабетичної терапії Пацієнти, які переходять з терапії ГПП-1 на препарат Ксалтофай®, вже не вважаються частиною відсутньої інформації.	Клінічне дослідження NN9068-3851 продемонструвало, що у дорослих з цукровим діабетом 2 типу резистентних до агоністів рецепторів ГПП-1 і терапії ППП: <ul style="list-style-type: none"> • Значно більше пацієнтів досягали цільових рівнів HbA1c 7,0% і 6,5% з препаратом Ксалтофай®, ніж з незмінною терапією агоністом рецепторів ГПП-1 • Загальний профіль небажаних явищ і переносимості препарату Ксалтофай® відповідав попереднім результатам
Редакція 2, Версія 2	14 квітня 2015 р.	Відсутня інформація Перехід з ін'єкційної протидіабетичної терапії	Наступна інформація була включена до розділу «Спосіб застосування та дози» в ІМЗЛЗ: «При переході з агоніста рецепторів ГПП-1 тривалої дії (наприклад, дозування раз на тиждень) слід враховувати можливість продовженої дії».
Редакція 2, Версія 3	10 червня 2015 р.	Немає	ПУР був остаточно сформований ЕМЕА/Н/С/002647/П/0002. Він включав оновлення наступного: <ul style="list-style-type: none"> • Частина 1 • Додаток 2 • Додаток 11
Редакція 3, Версія 1	23 червня 2015 р.	Відсутня інформація Перехід з ін'єкційної протидіабетичної терапії (базальний інсулін) ^a	Клінічне дослідження NN9068-3952 продемонструвало, що у дорослих з цукровим діабетом 2 типу резистентних до інсуліну гларгін у дозі 20-50 одиниць на добу (включно) та метформіну:

Редакція і версія	Дата	Загроза безпеки	Коментар
		Пацієнти, які переходять з базального інсуліну в дозі 41-50 одиниць на добу (включно), вже не вважаються відсутньою інформацією.	<ul style="list-style-type: none"> Лікування препаратом Ксалтофай® перевершувало лікування інсуліном гларгін за зміною рівня HbA_{1c}. Загальний профіль НЯ і переносимості препарату Ксалтофай® відповідав попереднім результатам.
Редакція 4, Версія 1	30 жовтня 2015 р.	Відсутня інформація Пацієнти з помірним порушенням функції нирок були видалені з відсутньої інформації. Ідентифіковані та потенційні ризики Додаткова дія з фармаконагляду завершилася для наступних загроз: Злоякісні новоутворення, включаючи рак щитоподібної залози (включаючи медулярний рак щитоподібної залози [С-клітинна канцерогенність]), новоутворення (загальні та злоякісні), панкреатит, порушення з боку серцево-судинної системи та рак підшлункової залози	Узгоджено з препаратом Віктоза®. Заплановані дії з фармаконагляду: Адміністративна правка, що відображає зміни у ПУР для препарату Віктоза® (зобов'язання було видалено під час оновлення препарату Віктоза®). Захід щодо моніторингу даних при порушенні функції нирок в EX2211-3748 (LEADER®) був видалений. Завершення наповнення бази даних CPRD для дослідження NN2211-3880; опис узгоджено з ПУР для препарату Віктоза®. На основі результатів зміни до ПУР для препарату Ксалтофай® не потрібні.
Версія 5.0	24 листопада 2016 р.	Ідентифіковані ризики Додання гострої жовчокам'яної хвороби	Узгоджено з препаратом Віктоза®. ПРИМІТКА: ця версія відкликана в ЄС
Версія 6.0	15 грудня 2016 р.	Відсутня інформація Пацієнти з порушенням функції печінки	Наступна інформація була включена до розділу «Спосіб застосування та дози» в ІМЗЛЗ: «Якщо препарат Ксалтофай застосовується у пацієнтів з порушенням функції печінки, потрібно проводити посилений моніторинг рівня глюкози і корекцію дози на
Версія 6.1	26 травня 2017 р.		Підготовано для відображення Версії 6.0 за виключенням оновлень, включених до Версії 5.0 (відмінено).

^a Препарат Ксалтофай® не вивчався у пацієнтів, які переходили з дозування <20 одиниць або >50 одиниць інсуліну.

Абревіатура: НЯ = небажане явище; ГПП-1 = глюкагонподібний пептид-1; ППП = пероральний протидіабетичний препарат; ПУР = план управління ризиками; ІМЗЛЗ= інструкція для медичного застосування лікарського засобу.