

## **Состав**

*действующее вещество:* liraglutide;

1 мл раствора содержит 6 мг лираглутида – аналога человеческого глюкагонообразного пептида-1 (ГПП-1), произведенного с помощью технологии рекомбинантной ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна предварительно заполненная шприц-ручка содержит 18 мг лираглутида в 3 мл;

*другие составляющие:* натрия гидрофосфат дигидрат, пропиленгликоль, фенол, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный и бесцветный изотонический раствор pH = 8,15.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, применяемые при сахарном диабете, аналоги глюкагонообразного пептида-1 (ГПП-1). Код АТХ А10ВJ02.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Лираглутид является аналогом ГПП-1 с последовательностью аминокислот на 97% гомологичной человеческой ГПП-1, которая связывается с ГПП-1-рецепторами и активирует их. ГПП-1-рецептор является мишенью для нативного ГПП-1 (эндогенно секретируемого гормона инкретина), который потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. В отличие от нативного ГПП-1 фармакокинетика и фармакодинамика лираглутида у людей дает возможность вводить его 1 раз в сутки. Пролонгированное действие введенного подкожно лираглутида обусловлено тремя механизмами: самоассоциацией, замедляющей всасывание, связыванием с альбумином крови и повышенной устойчивостью к действию ферментов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и нейтральной эндопептидазы; плазмы

Действие лираглутида опосредуется специфическим взаимодействием с ГПП-1-рецепторами, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Лираглутид стимулирует секрецию инсулина в

зависимости от глюкозы и одновременно снижает неадекватно высокую секрецию глюкагона в зависимости от уровня глюкозы в крови. Так, при высокой концентрации глюкозы в крови секреция инсулина повышается, а глюкагона снижается. Напротив, при гипогликемии лираглутид снижает секрецию инсулина, но не влияет на секрецию глюкагона. Механизм снижения уровня глюкозы в крови включает также незначительное замедление стула желудка. Лираглутид уменьшает массу тела и массу жира за счет механизмов понижения ощущения голода и потребления энергии.

ГПП-1 является фактором аппетита и потребления пищи, но точный механизм его действия полностью не установлен. В исследованиях на животных периферийное введение лираглутида привело к его накоплению в специфических участках мозга, вовлеченных в регуляцию аппетита, где лираглутид благодаря специфической активации рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) повышал ощущение насыщения и снижал ключевые сигналы голодания, что вызывало тело.

Рецепторы ГПП-1 также экспрессируются в определенных участках сердца, сосудах, иммунной системе и почках. При моделировании атеросклероза у мышей лираглутид предотвращал прогрессирование аортальной бляшки и снижал воспаление в бляшке. Кроме того, лираглутид оказывал положительный эффект на липиды плазмы. Лираглутид не уменьшал размер уже имеющихся бляшек.

### *Эффекты, обусловленные фармакодинамикой препарата*

Лираглутид действует в течение 24 часов и улучшает контроль гликемии путем снижения уровня глюкозы в крови натощак и после еды у пациентов с сахарным диабетом II типа.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Как улучшение гликемического контроля, так и уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является неотъемлемой частью лечения сахарного диабета II типа.

Для оценки влияния лираглутида на контроль уровня гликемии было проведено пять двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований фазы 3а с участием взрослых (таблица 1). Лечение лираглутидом способствовало клинически и статистически достоверной по сравнению с плацебо нормализации уровня гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c), концентрации глюкозы в плазме крови натощак и после еды.

Эти исследования были проведены с участием 3978 пациентов с сахарным диабетом II типа (2501 пациент получал лираглутид): 53,7% мужчин, 46,3% женщин, 797 пациентов (508 получали лираглутид) были в возрасте 65 лет, а 113 пациентов 66 получали лираглутид) – в возрасте и 75 лет.

Были проведены дополнительные исследования действия лираглутида на 1901 пациента в четырех открытых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (соответственно 464, 658, 323 и 177 пациентов в каждом исследовании), а также одно двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование пациентов с сахарным диабетом II типа с нарушением функции почек средней тяжести (279 пациентов).

Лираглутид также применялся в большом кардиоваскулярном исследовании (LEADER®) с участием 9340 пациентов с сахарным диабетом II типа с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

### *Контроль гликемии*

#### Монотерапия

Монотерапия лираглутидом в течение 52 недель привела к статистически значимому и устойчивому снижению уровня HbA1c по сравнению с глимепиридом в дозе 8 мг ( - 0,84 % для дозы 1,2 мг, - 1,14 % при применении дозы 1,8 мг против - 0, 51% при применении препарата сравнения) у пациентов, ранее соблюдавших диету и выполнявших физические упражнения или получавших монотерапию пероральным сахароснижающим препаратом в дозе, не превышающей половину максимальной (таблица 1).

#### Комбинация с пероральными сахароснижающими средствами

Лечение в течение 26 недель лираглутидом в сочетании с метформином, глимепиридом или комбинацией метформина и розиглитазона или ингибитора SGLT2 ± метформина позволило достичь статистически достоверного и стабильного снижения уровня HbA1c по сравнению с плацебо (таблица 1).

Таблица 1. Применение лираглутида в клинических исследованиях фазы 3а в монотерапии (52 нед) и в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами (26 нед)

	N	Средний исходный уровень HbA1c (%)	Изменение среднего уровня HbA1c по сравнению с исходным (%)	Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c < 7%	Средний выходной вес (кг)	Изменение среднего веса по сравнению с исходным (кг)
<b>Монотерапия</b>						
Лираглутид 1,2 мг	251	8,18	- 0,84*	42,8(1), 58,3(3)	92,1	- 2,05**
Лираглутид 1,8 мг	246	8,19	- 1,14**	50,9(1), 62,0(3)	92,6	- 2,45**
Глимепирид 8 мг/день	248	8,23	- 0,51	27,8(1), 30,8(3)	93,3	1,12
<b>Добавление к метформину (2000 мг/день)</b>						
Лираглутид 1,2 мг	240	8,3	- 0,97†	35,3(1), 52,8(2)	88,5	-2,58**
Лираглутид 1,8 мг	242	8,4	- 1,00†	42,4(1), 66,3(2)	88,0	-2,79**
Плацебо	121	8,4	0,09	10,8(1), 22,5(2)	91,0	-1,51
Глимепирид 4 мг/день	242	8,4	- 0,98	36,3(1), 56,0(2)	89,0	0,95
<b>Добавление к глимепириду (4 мг/день)</b>						

Лираглутид 1,2 мг	228	8,5	-1,08**	34,5(1), 57,4(2)	80,0	0,32**
Лираглутид 1,8 мг	234	8,5	-1,13**	41,6(1), 55,9(2)	83,0	-0,23**
Платебо	114	8,4	0,23	7,5(1), 11,8(2)	81,9	-0,10
Розиглитазон 4 мг/день	231	8,4	-0,44	21,9(1), 36,1(2)	80,6	2,11
Добавление к метформину (2000 мг/день) + розиглитазону (4 мг дважды в день)						
Лираглутид 1,2 мг	177	8,48	-1,48	57,5(1)	95,3	-1,02
Лираглутид 1,8 мг	178	8,56	-1,48	53,7(1)	94,9	-2,02
Платебо	175	8,42	-0,54	28,1(1)	98,5	0,60
Добавление к метформину (2,000 мг/день) + глимепириду (4 мг/день)						
Лираглутид 1,8 мг	230	8,3	-1,33	53,1(1)	85,8	-1,81**
Платебо	114	8,3	-0,24	15,3(1)	85,4	-0,42
Инсулин гларгин(4)	232	8,1	-1,09	28,1(1)	85,2	1,62
Добавление ингибитора SGLT25 ± метформин (≥1500 мг/день)						
Лираглутид 1,8 мг	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Платебо	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

\* Более высокая эффективность ( $p < 0,01$ ) против активного препарата сравнения.

\*\* Более высокая эффективность ( $p < 0,0001$ ) против активного препарата сравнения.

\*\*\* Более высокая эффективность ( $p < 0,001$ ) против активного препарата сравнения.

† Не меньшая эффективность ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с активным препаратом сравнения.

1. Все пациенты.
2. Предварительная монотерапия пероральным сахароснижающим средством.
3. Пациенты ранее придерживались диеты.
4. Исследование с инсулином гларгином было открытым, и его дозировка назначалась в соответствии с рекомендациями по титрованию инсулина гларгина.
5. Добавление лекарственного средства Виктоза к ингибитору SGLT2 исследовали во всех зарегистрированных дозах ингибитора SGLT2.

Рекомендации по титрованию инсулина гларгина:

Самоопределение концентрации глюкозы в плазме крови натощак	Увеличение дозы инсулина гларгина (МЕ)
$\leq 5,5$ ммоль/л ( $\leq 100$ мг/дл) Целевой уровень	Дозу не изменять
$> 5,5$ и $< 6,7$ ммоль/л ( $> 100$ и $< 120$ мг/дл)	0-2 МЕ(а) 2 МЕ
$\geq 6,7$ ммоль/л ( $\geq 120$ мг/дл)	

а В соответствии с индивидуальными рекомендациями исследователя, предоставленными во время предыдущего визита, например, в зависимости от того, наблюдалась ли у пациента гипогликемия.

### Комбинация с инсулином

Во время клинического исследования продолжительностью 104 недели 57% пациентов с сахарным диабетом II типа, получавших лечение инсулином деглюдек в сочетании с метформинном, достигли целевого уровня HbA1c  $< 7\%$ , а остальные пациенты продолжили участие в открытом исследовании продолжительностью 26 недель, при этом им рандом назначали дополнительное лечение лираглутидом или инсулин аспарт один раз в день (с наибольшим приемом пищи). В группе исследования применения инсулина деглюдек с лираглутидом дозу инсулина уменьшили на 20% с целью минимизации риска

гипогликемии. Добавление лираглутида способствовало статистически большему снижению уровню HbA1c: - 0,73% при приеме лираглутида и - 0,40% при применении препарата сравнения и массы тела - 3,03 против 0,72 кг соответственно. Частота случаев гипогликемии (на одного пациента в течение года применения препарата) статистически вероятно была меньше при добавлении лираглутида по сравнению с добавлением инсулина аспарта один раз в день (1,0 против 8,15; отношение: 0,13; 95% ДИ: от 0,08 до 0,21).

В 52-недельном клиническом исследовании добавление инсулина детемира к лираглутиду пациентам, не достигшим целевого уровня контроля гликемии при лечении только лираглутидом 1,8 мг и метформин, способствовало снижению уровня HbA1c на 0,54% от его начального уровня в сравнении с такими у пациентов контрольной группы, получавшие лираглутид 1,8 мг и метформин и в которых снижение составило 0,20%. При этом понижение массы тела сохранялось. Отмечалось незначительное увеличение количества случаев легкой гипогликемии (0,23 против 0,03 на пациенто-год соответственно).

В исследовании LEADER (см. подраздел «Влияние на сердечно-сосудистую систему» ниже) 873 пациента получали предварительно смешанный инсулин (с пероральными сахароснижающими препаратами или без таковых) в начале и в течение по крайней мере последующих 26 недель. Средний уровень HbA1c в начале составил 8,7% при применении лираглутида и плацебо. На 26-й неделе приблизительное среднее изменение уровня HbA1c составляло - 1,4 % и - 0,5 % при применении лираглутида и плацебо соответственно с оценочной разницей в лечении - 0,9 [- 1,00; - 0,70] 95%. Профиль безопасности лираглутида в комбинации с предварительно смешанным инсулином был сравним с тем, что наблюдался при применении плацебо в сочетании с предварительно смешанным инсулином (см. раздел «Побочные реакции»).

#### Опыт лечения пациентов с нарушениями функции почек

В двойном слепом исследовании сравнения эффективности и безопасности лираглутида 1,8 мг и плацебо при добавлении к инсулину и/или пероральных сахароснижающих средств пациентам с сахарным диабетом II типа, с нарушениями функции почек средней тяжести лираглутид показал лучшие результаты, чем плацебо после 26 недельного лечения (соответственно - 1,05% против - 0,38% соответственно). Значительно больше пациентов достигло уровня HbA1c ниже 7% при применении лираглутида по сравнению с плацебо (52,8% против 19,5%). В обеих группах наблюдалось снижение массы тела: -2,4 кг при применении лираглутида против -1,09 с плацебо. Относительный риск развития гипогликемии в обеих терапевтических группах сравним. Профиль безопасности

лираглутида был в основном подобен тому, что наблюдался во время других исследований лираглутида.

При монотерапии препаратом Виктоза пациентов, у которых до лечения уровень HbA1c был выше 9,5%, отмечено его среднее снижение на 2,1%, а при комбинированном лечении – на 1,1-2,5%.

#### *Доля пациентов, у которых снизился уровень HbA1c*

Монотерапия лираглутидом обеспечивала статистически значимо большую долю пациентов, достигавших показателя HbA1c  $\leq 6,5\%$  на 52-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими глимепирид (37,6% в случае применения дозы 1,8 мг и 28,0% в случае применения дозы 1,2 мг против 16,2% при применении препарата сравнения).

При лечении в течение 26 недель лираглутидом в сочетании с метформином, глимепиридом, с метформином и розиглитазоном или с ингибитором SGLT2  $\pm$  метформином отмечен статистически достоверно больший процент пациентов, у которых уровень HbA1c стал этим препаратом  $\leq 6,5\%$ .

#### *Уровень глюкозы в плазме крови натощак*

Лечение лираглутидом и его комбинацией с одним или двумя пероральными антидиабетическими препаратами приводило к снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак на 13–43,5 мг/дл (0,72–2,42 ммоль/л). Такое понижение наблюдается в течение первых 2 недель лечения.

#### *Уровень глюкозы в плазме крови после еды*

Лираглутид снизил уровень глюкозы в плазме крови после всех 3-х дневных приемов пищи на 31–49 мг/дл (1,68–2,71 ммоль/л).

#### *Функция бета-клеток*

В результате клинических исследований лираглутида на основании данных, полученных посредством оценки гомеостаза модели функции бета-клеток, и значений отношения проинсулин/инсулин был сделан вывод об улучшении функционального состояния бета-клеток. После лечения лираглутидом в течение 52 недель в группе пациентов с сахарным диабетом II типа (n = 29) было отмечено улучшение первой и второй фаз секреции инсулина.

#### *Масса тела*

При лечении лираглутидом в комбинации с метформином, метформином и глимепиридом, метформином и розиглитазоном или ингибитором SGLT2, с метформином и без, пациенты стабильно теряли от 0,86 до 2,62 кг массы тела по сравнению с плацебо.

Более выраженное уменьшение массы тела наблюдалось у пациентов с более высокими показателями индекса массы тела до начала лечения.

### *Воздействие на сердечно-сосудистую систему*

Ретроспективный анализ серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт) в течение всех средне и длительных исследований 2 и 3 фазы (длительностью от 26 до 100 недель), в которых участвовало 5607 пациентов (из 5 получали лираглутид), показал отсутствие повышения риска сердечно-сосудистых явлений [частота случаев 0,75 (95%) ДИ (доверительный интервал) 0,35; 1,63] при применении лираглутида по сравнению со всеми препаратами сравнения.

Исследование влияния и действия лираглутида на сердечно-сосудистую систему при сахарном диабете (LEADER) – это многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование. 9340 пациентов в случайном порядке получали лираглутид (4668) или плацебо (4672) в качестве дополнения к стандартному лечению, направленному на снижение HbA1c и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Первоначальный результат или жизненный статус к концу исследования были известны у 99,7% и 99,6% рандомизированных пациентов, получавших лираглутид или плацебо соответственно.

Продолжительность наблюдения составляла минимум 3,5 года и максимум 5 лет. Исследование включало пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n = 4329$ ) и  $\geq 75$  лет ( $n = 836$ ) и пациентов с легкими ( $n = 3907$ ), умеренными ( $n = 1934$ ) или тяжелыми ( $n = 224$ ) нарушениями функции почек. Средний возраст пациентов составлял 64 года, а средний индекс массы тела составил  $32,5 \text{ кг/м}^2$ . Средняя продолжительность заболевания диабетом составляла 12,8 года.

Первичной конечной точкой было время от рандомизации до первого развития любых серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (MACE): сердечно-сосудистой смерти, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта. Лираглутид был предпочтительным в профилактике серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с плацебо. Оценочный риск был постоянно ниже 1 для всех 3 компонентов серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений.

Лираглутид также существенно снизил риск развития многих серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (первичных МАСЕ, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, коронарной реваскуляризации или сердечной недостаточности, требующей госпитализации) и других вторичных конечных точек.

При применении лираглутида в дополнение к стандартному лечению наблюдалось значительное и устойчивое снижение уровня HbA1c от начала до 36 месяцев по сравнению с плацебо (- 1,16 % против - 0,77 %; оценочная разница в методах лечения - 0,40 % [- 0,45; - 0,34]). При применении лираглутида по сравнению с плацебо на 48% уменьшалась необходимость интенсификации лечения инсулином у пациентов, ранее не применявших инсулин (BP 0,52 [0,48; 0,57]).

### *Артериальное давление и частота сердечных сокращений*

В ходе исследований фазы 3а лираглутид снижал систолическое АД в среднем от 2,3 до 6,7 мм рт. ст. от исходного уровня по сравнению с активным препаратом сравнения, при применении которого снижение составило 1,9 - 4,5 мм рт. ст.

Во время длительных клинических исследований, включая LEADER, лираглутид незначительно повышал частоту сердечных сокращений от начального уровня на 2-3 удара в минуту. В исследовании LEADER не было выявлено длительного клинического влияния повышения частоты сердечных сокращений на риск развития сердечно-сосудистых событий.

### *Оценка микроваскулярных заболеваний*

В исследовании LEADER микроваскулярные явления включали нефропатию и ретинопатию. Анализ промежутка времени до развития первого микроваскулярного явления при применении лираглутида по сравнению с плацебо показал BP 0,84 [0,73, 0,97]. BP в случае применения лираглутида по сравнению с плацебо составлял 0,78 [0,67, 0,92] для развития первого случая нефропатии и 1,15 [0,87, 1,52] для развития первого случая ретинопатии.

### *Иммуногенность*

В связи с потенциальными иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих белки или пептиды, при лечении лираглутидом у пациентов могут образовываться антитела к лираглутиду. Они были обнаружены в среднем у 8,6% пациентов. Образование антител не приводило к снижению эффективности лираглутида.

## *Дети*

В двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность применения лекарственного средства Виктоза 1,8 мг и плацебо с добавлением к метформину ± инсулина подросткам и детям от 10 лет с сахарным диабетом II типа. После 26 недель лечения лекарственным средством Виктоза более эффективно снижался уровень HbA1c (-1,06 [-1,65, 0,46]), чем при применении плацебо. Спустя еще 26 недель лечения в открытом дополнительном исследовании разница между уровнями HbA1c составляла 1,3%, что подтверждает устойчивый контроль гликемии лекарственным средством Виктоза.

Эффективность и профиль безопасности лекарственного средства Виктоза аналогичны наблюдаемым у взрослых, получавших лечение лекарственным средством Виктоза. В зависимости от адекватного контроля гликемии или переносимости 30% субъектов исследования продолжали лечение в дозе 0,6 мг, 17% – дозу увеличили до 1,2 мг, а 53% – дозу увеличили до 1,8 мг.

## *Другие клинические данные*

В открытом исследовании сравнивали эффективность и безопасность лираглутида (1,2 мг и 1,8 мг) и ситаглиптина (ингибитора дипептидилпептидазы – 4, 100 мг) при лечении больных, у которых не достигнут должный контроль гликемии при применении метформина (средний ,5%). После 26 нед лечения обе дозы лираглутида статистически достоверно более эффективно снижали уровень HbA1c (-1,24% и -1,50%), чем ситаглиптин (0,90%,  $P < 0,0001$ ). У больных, леченных лираглутидом, отмечено более значительное снижение массы тела (-2,9 кг и -3,4 кг), чем при лечении ситаглиптином (-1,0 кг,  $p < 0,0001$ ). Временная тошнота чаще наблюдалась у больных, получавших лираглутид (20,8% и 27,1%) по сравнению с ситаглиптином (4,6%). Более значительное снижение уровня HbA1c, наблюдавшееся через 26 недель лечения лираглутидом (1,2 мг и 1,8 мг), сохранялось и после 52 недель (-1,29% и -1,51%) по сравнению с ситаглиптином (-0,88%,  $p < 0,0001$ ). Перевод больных после 52 недель лечения ситаглиптином на лечение лираглутидом (1,2 мг и 1,8 мг) способствовал дальнейшему статистически вероятному снижению уровня HbA1c, которое на 78-й неделе составляло -0,24% и -0,45% (95% ДИ: -0,41% - 0,07% и -0,67% - 0,23%), но при этом отсутствовала формально контрольная группа.

В открытом исследовании с участием больных, у которых не был достигнут надлежащего контроля гликемии при лечении метформином и/или сульфонилмочевинной (средний уровень HbA1c = 8,3%), сравнивали эффективность и безопасность применения лираглутида 1,8 мг (1 раз в сутки) с

применением экзенатида 10 мкг (дважды в день). После 26 недель лечения лираглутидом статистически достоверно более эффективно снижал уровень HbA1c (-1,12%), чем эксенатид (-0,79%), расчетное различие между группами составило -0,33% (95% ДИ: -0,47% - 0,18 %). Количество больных, у которых уровень HbA1c стал ниже 7%, было достоверно больше среди получавших лираглутид (54,2%) по сравнению с эксенатидом (43,4%,  $p = 0,0015$ ). При обоих методах лечения масса тела больных уменьшилась в среднем на 3 кг. Перевод больных после 26 недель лечения эксенатидом на лечение лираглутидом способствовал дополнительному и статистически вероятному снижению уровня HbA1c, которое на 40-й неделе составляло -0,32% (95% ДИ: - 0,41% - 0,24%), но при этом отсутствовала формально контрольная группа. В течение 26 недель лечения лираглутидом у 235 больных возникло 12 серьезных осложнений (5,1%), а при лечении эксенатидом – 6 серьезных осложнений (2,6%) у 232 больных. Не выявлено четкого распределения этих осложнений по системам органов.

В открытом исследовании, в котором сравнивали эффективность и безопасность лираглутида 1,8 мг и ликсизенатида 20 мкг у 404 пациентов, не достигавших контроля гликемии при терапии метформином (средний уровень HbA1c 8,4 %), лираглутид был более эффективен HbA1c после 26 недель лечения (-1,83% против -1,21%,  $p < 0,0001$ ). Значительно больше пациентов достигло HbA1c ниже 7% при применении лираглутида по сравнению с ликсизенатидом (74,2% против 45,5%,  $p < 0,0001$ ), как и HbA1c не более 6,5% (54,6% против 26,2 %,  $p < 0,0001$ ). Снижение массы тела наблюдалось в обеих группах пациентов (- 4,3 кг при применении лираглутида и - 3,7 кг при применении ликсизенатида). Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта чаще возникали у пациентов, получавших лираглутид (43,6% против 37,1%).

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После подкожного введения лираглутид медленно абсорбируется, максимальная концентрация достигается через 8–12 часов. После подкожного введения однократной дозы 0,6 мг лираглутида максимальная концентрация составляла 9,4 нмоль/л (средняя масса тела около 73 кг). После введения 1,8 мг лираглутида его средняя равновесная концентрация (AUC<sub>t</sub>/24) достигала около 34 нмоль/л (средняя масса тела около 76 кг). Экспозиция лираглутида уменьшается по мере увеличения массы тела. Экспозиция лираглутида увеличивалась пропорционально дозе. У одного и того же пациента коэффициент вариации значения AUC после однократного введения лираглутида составил 11%.

Абсолютная биодоступность лираглутида после подкожного введения составляет около 55%.

### *Распределение*

Видимый объем распределения после подкожного введения составляет 11-17 л. Средний объем распределения после введения лираглутида составляет 0,07 л/кг. Лираглутид экстенсивно связывается с белками плазмы крови (>98%).

### *Метаболизм*

В течение 24 ч после однократного введения дозы радиоактивно меченного [3H]-лираглутида здоровым добровольцам основным компонентом в плазме крови был неизмененный лираглутид. В плазме крови было обнаружено в незначительном количестве два метаболита (£9% и £5% общей экспозиции радиоактивности плазмы). Лираглутид метаболизируется теми же способами, что и большие белки. Специального органа, в котором осуществляется основной путь элиминации, обнаружено не было.

### *Элиминация*

После введения дозы [3H]-лираглутида в моче и если не было обнаружено неизмененного лираглутида. Только небольшая часть контролируемой радиоактивности, экскретируемая в виде метаболитов, связанных с лираглутидом, была обнаружена в моче (6%) и кале (5%). Радиоактивность с мочой и калом в основном экскретируется в течение первых 6–8 суток в виде трех метаболитов в незначительном количестве соответственно.

После однократного подкожного введения лираглутида среднее значение клиренса составляет около 1,2 л/ч, продолжительность периода полувыведения – около 13 часов.

### *Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста.* На основании данных по исследованию фармакокинетики у здоровых добровольцев и фармакокинетического анализа группы пациентов от 18 до 80 лет был сделан вывод, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику лираглутида.

*Пол.* На основании данных фармакокинетического анализа популяции пациентов мужского и женского пола, а также фармакокинетического исследования у здоровых добровольцев был сделан вывод, что пол не оказывает существенного клинического влияния на фармакокинетику лираглутида.

*Этническое происхождение.* На основании данных фармакокинетического анализа группы пациентов европеоидной, монголоидной и негроидной рас был сделан вывод, что этническое происхождение не оказывает какого-либо существенного клинического влияния на фармакокинетику лираглутида.

*Ожирение.* Согласно данным фармакокинетического анализа популяции, величина индекса массы тела не оказывает существенного влияния на значение показателей фармакокинетики лираглутида.

*Нарушение функции печени.* Фармакокинетику лираглутида исследовали у пациентов с разной степенью нарушений функции печени в ходе исследования с однократной дозой. Было показано, что у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени экспозиция лираглутида снижалась на 13-23% по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (> 9 баллов по классификации Чайлда - Пью) экспозиция была существенно ниже (44%).

*Нарушение функции почек.* Экспозиция лираглутида была снижена у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с лицами с нормальной почечной функцией. У пациентов с легкими нарушениями (клиренс креатинина 50 - 80 мл/мин) она снижалась на 33%, с нарушениями умеренной тяжести (клиренс креатинина 30 - 50 мл/мин) - на 14%, с тяжелыми нарушениями (клиренс креатинина < 30 мл/мин) - на 27 %, а на конечных стадиях заболеваний почек, требующих проведения диализа - на 26 %. Аналогично в 26-недельных клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом II типа с нарушениями функции почек (клиренс креатинина - 30 - 59 мл/мин, см. раздел «Фармакодинамика») экспозиция лираглутида снизилась на 26% по сравнению с пациентами с сахарным диабетом II типа с нормальной функцией почек или с нарушениями легкой степени.

*Дети.* Фармакокинетические свойства изучались в клинических исследованиях у детей с сахарным диабетом II типа в возрасте от 10 лет. Экспозиция лираглутида у подростков и детей соответствовала экспозиции у взрослых пациентов.

#### Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные на базе традиционных исследований по фармакологии безопасности, токсичности повторных доз препарата или генотоксичности, не выявили особого риска для человека.

Нелетальные опухоли С-клеток щитовидной железы были обнаружены у крыс и мышей в ходе 2-летних канцерогенных исследований. У крыс не было обнаружено увеличения частоты возникновения или тяжести неблагоприятных

эффектов. У обезьян, получавших лечение в течение 20 месяцев, таких опухолей не обнаружено. Опухоли у грызунов обусловлены негеноотоксическим специфическим ГПП-1-рецептор-опосредованным механизмом, к которому частично чувствительны грызуны. Значимость этого механизма у людей достаточно низкая, но не может быть полностью исключена. Развития других опухолей при лечении препаратом Виктоза не выявлено.

В ходе экспериментов на животных не было выявлено прямого вредного влияния на фертильность, однако при введении высоких доз отмечалось незначительное повышение ранней эмбриональной смертности. Введение препарата Виктоза в период середины беременности вызывало снижение массы тела матери, замедление роста плода с невыясненным влиянием на развитие ребер у крыс и скелета у кроликов. При введении препарата Виктоза отмечено замедление роста новорожденных крыс, сохраняющееся в период отлучения от кормления молоком в группе приема высокой дозы. Остается неясным, замедление ли роста новорожденных крыс обусловлено снижением потребления ими молока в результате прямого воздействия ГПП-1, или уменьшением молока у матери, что обусловлено снижением калорийности потребляемой пищи.

## **Показания**

Препарат Виктоза применяют для лечения недостаточно контролируемого сахарного диабета II типа у взрослых, подростков и детей в возрасте от 10 лет как дополнение к диете и физическим упражнениям:

- в монотерапии, когда применение метформина считается нецелесообразным из-за непереносимости или противопоказания;
- в сочетании с другими средствами для лечения диабета.

О результатах исследований применения в комбинации с другими средствами, влиянии на контроль гликемии и сердечно-сосудистых событиях, а также об исследованных популяциях см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика».

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата, указанным в списке вспомогательных веществ.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

In vitro лираглутид показал очень низкий потенциал воздействия на фармакокинетику других активных субстанций, обмен которых связан с цитохромом P450, а также связывание с белками плазмы крови.

Лираглутид вызывает незначительную задержку стула желудка, что может повлиять на всасывание препаратов, применяемых одновременно внутрь. Исследования по взаимодействию не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания и поэтому коррекция дозы не требуется. У некоторых пациентов, получавших препарат Виктоза, зарегистрирован по меньшей мере 1 случай тяжелой диареи. Диарея может нарушать всасывание одновременно принимаемых внутрь лекарственных средств.

#### *Варфарин и другие производные кумарина.*

Исследований врачебного взаимодействия не проводили. Клинически значимое взаимодействие с активной субстанцией, имеющей низкую растворимость или узкий терапевтический индекс, как варфарин нельзя исключить. В начале лечения лираглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется проводить более частый контроль МЧС (международного нормализованного соотношения).

#### *Парацетамол*

Лираглутид не изменял общую экспозицию парацетамола после введения однократной дозы 1000 мг. Максимальная концентрация парацетамола (C<sub>max</sub>) снижалась на 31%, а время достижения максимальной концентрации (t<sub>max</sub>) увеличивалось до 15 минут. При одновременном применении парацетамола коррекция дозы не требуется.

#### *Аторвастатин*

Лираглутид не изменял общую экспозицию аторвастатина до клинически значимого уровня после однократного его введения в дозе 40 мг. В связи с этим при одновременном применении с Виктозом коррекция дозы аторвастатина не требуется. При одновременном введении с лираглутидом C<sub>max</sub> аторвастатина снижалась на 38%, а t<sub>max</sub> увеличивался с 1 до 3 часов.

#### *Гризеофульвин*

Лираглутид не изменял общей экспозиции гризеофульвина после его однократного введения в дозе 500 мг. C<sub>max</sub> возрастала на 37%, в то время как t<sub>max</sub> не изменялся. Корректировка дозы при применении гризеофульвина и других низкорастворимых соединений с высокой проницаемостью не требуется.

### *Дигоксин*

После однократного введения 1 мг дигоксина в сочетании с лираглутидом отмечено уменьшение значения площади под кривой концентрация-время (AUC) для дигоксина на 16%,  $C_{max}$  снижалась на 31%. Средний  $t_{max}$  дигоксина увеличивался с 1 до 1,5 часа. Исходя из данных результатов, коррекция дозы дигоксина не требуется.

### *Лизиноприл*

После однократного введения 20 мг лизиноприла отмечено уменьшение значения площади под кривой концентрация-время (AUC) для лизиноприла на 15%,  $C_{max}$  снижалась на 27%. Средний  $t_{max}$  лизиноприла увеличивался с 6 до 8 часов. Исходя из данных результатов, коррекция дозы лизиноприла не требуется.

### *Пероральные контрацептивы*

При одновременном применении разовой дозы оральных контрацептивов лираглутид снижал  $C_{max}$  этинилэстрадиола или левоноргестрела на 12% и 13% соответственно, а  $t_{max}$  увеличивался на 1,5 часа. Это не оказывало клинического эффекта на общую экспозицию этинилэстрадиола или левоноргестрела, что дает основание считать, что одновременный прием лираглутида не повлияет на контрацептивный эффект этинилэстрадиола и левоноргестрела.

### *Инсулин*

У пациентов со стабилизированным сахарным диабетом II типа при одновременном введении инсулина детемира (5 ЕД/кг) и лираглутида (1,8 мг) не наблюдалось признаков фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия.

### *Дети*

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых.

## **Особенности применения**

Лираглутид не применяют для лечения пациентов с сахарным диабетом I типа или диабетическим кетоацидозом.

Лираглутид не является заменителем инсулина. После быстрого прекращения или снижения дозы инсулина у зависимых от инсулина пациентов сообщалось о случаях развития диабетического кетоацидоза (см. раздел «Способ применения

и дозы»).

Нет терапевтического опыта лечения пациентов с застойным сердечным IV классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), и поэтому лираглутид не рекомендуется применять этим пациентам.

Опыт применения лираглутида больным с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим гастропарезом ограничен. Применение лираглутида у этих пациентов не рекомендовано, поскольку оно сопровождается временными побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнотой, рвотой и диареей.

### Острый панкреатит

Острый панкреатит наблюдался при использовании аналогов рецептора ГПП-1.

Пациентов следует проинформировать о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит следует отменить лечение лираглутидом. Если подтверждается острый панкреатит, повторное применение лираглутида не рекомендуется (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамические свойства»).

### Заболевания щитовидной железы

В ходе клинических исследований отмечены побочные реакции со стороны щитовидной железы, такие как зоб, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями щитовидной железы. Поэтому лираглутид следует применять с осторожностью этим пациентам.

### Гипогликемия

У пациентов, получающих лираглутид одновременно с сульфонилмочевинной или инсулином, повышается риск развития гипогликемии (см. раздел «Побочные реакции»). Риск гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу сульфонилмочевины или инсулина.

### Обезвоживание

У больных, леченных лираглутидом, наблюдались симптомы обезвоживания, в том числе нарушения функции почек и ОПН.

Пациентам, которым назначен лираглутид, необходимо предупредить о возможности обезвоживания организма вследствие расстройств пищеварительной системы и необходимости принимать меры по обезвоживанию.

Лекарственное средство Виктоза содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), поэтому это лекарственное средство можно считать несодержащим натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат Виктоза не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Пациентам следует рекомендовать принять меры по профилактике гипогликемии в период управления транспортным средством или другим механизмом, в частности при применении препарата Виктоза одновременно с сульфонилмочевинной или инсулином.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Адекватные данные по применению лираглутида беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Потенциальный риск для людей неизвестен.

Лираглутид не следует использовать во время беременности – вместо него рекомендуется назначать инсулин. Если пациентка хочет забеременеть или беременна, то прием лекарственного средства Виктоза необходимо отменить.

#### Период кормления грудью

Неизвестно, лираглутид экскретируется в грудное молоко человека. Исследования на животных показали, что в молоко попадает незначительное количество лираглутида и его близкородственных структурных метаболитов. Доклинические исследования выявили связанное с применением препарата уменьшение темпов роста новорожденных крыс (см. раздел «Доклинические данные о безопасности применения»). В связи с недостаточным опытом в период кормления грудью не следует применять препарат Виктоза.

#### Фертильность

Кроме незначительного уменьшения количества живых имплантированных эмбрионов, исследования на животных не обнаружили вредного эффекта препарата на репродуктивную способность.

### **Способ применения и дозы**

## Дозировка

Для улучшения переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта начальная доза составляет 0,6 мг лираглутида в сутки. Через как минимум 1 неделю дозу следует повысить до 1,2 мг. У некоторых пациентов ожидается улучшение после увеличения дозы с 1,2 до 1,8 мг и, основываясь на ответе на лечение, для дальнейшего улучшения контроля гликемии через как минимум 1 неделю лечения дозу можно повысить до 1,8 мг. Суточная дозировка выше 1,8 мг не рекомендуется.

При одновременном применении Виктозы и сульфонилмочевины или инсулина дозу сульфонилмочевины или инсулина следует уменьшить для того, чтобы снизить риск развития гипогликемии (см. раздел «Особенности применения»). Терапия в сочетании с сульфонилмочевинной применима только для взрослых пациентов.

Для подбора дозы препарата Виктоза самоконтроль уровня глюкозы в крови не требуется. Самоконтроль уровня глюкозы в крови необходим для корректировки дозы сульфонилмочевины и инсулина, в частности, в начале лечения лекарственным средством Виктоза и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется постепенное снижение дозы инсулина.

## Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста (>65 лет).* Коррекция дозы в связи с возрастом не требуется (см. раздел Фармакокинетика).

*Нарушение функции почек.* Пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. Опыт лечения пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек отсутствует и поэтому препарат Виктоза не рекомендуется для применения таким пациентам (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

*Нарушение функции печени.* Корректировка дозы не рекомендуется пациентам с легкой или средней степенью нарушения функции печени. Виктоза не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»).

## Способ введения

Виктозу нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Препарат Виктоза вводят 1 раз в сутки в любое время независимо от приема пищи. Его можно ввести подкожно в участок передней брюшной стенки, бедра

или плеча. Место и время инъекций можно изменять без коррекции дозы. Однако желательно вводить препарат Виктоза примерно в одно и то же наиболее удобное время дня. Дополнительные рекомендации по введению представлены в инструкции по использованию шприц-ручки для препарата Виктоза.

### ***Инструкция по использованию шприц-ручки Виктоза***

*Пожалуйста, прежде чем использовать шприц-ручку Виктоза, внимательно прочтите эту инструкцию.*

Шприц-ручка Виктоза содержит 18 мг лираглутида. Можно выбрать следующие дозы: 0,6 мг, 1,2 мг и 1,8 мг.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоФайн или НовоТвист длиной 8 мм и толщиной 32G.

### ***Подготовка шприц-ручки к работе***

Проверьте имя и цветную этикетку шприца, чтобы убедиться, что она содержит лираглутид. Ошибочное введение другого препарата может нанести существенный вред.

Снимите колпачок шприц-ручки.

Удалите защитную мембрану из новой одноразовой иглы. Навинтите ровно и плотно иглу на шприц-ручку.

Снимите наружный колпачок иглы и сохраните его.

Для каждой инъекции всегда используйте новую иглу. Это уменьшит риск контаминации, инфекции, истечения лираглутида, забивания отверстия иглы и неточной дозировки.

Будьте осторожны: не согните и не повредите иглу.

Чтобы свести к минимуму риск случайного укола иглой, никогда снова не надевайте предварительно снятый внутренний колпачок иглы.

### ***Уход за шприц-ручкой***

Не пытайтесь починить или разобрать ее на части.

Избегайте контакта шприц-ручки с пылью, грязью и любой жидкостью.

Очищайте шприц-ручку тканью, увлажненной лёгким детергентом.

Не пытайтесь мыть, замачивать или смазывать ее – все это может повредить шприц-ручку.

### ***Важная информация***

Не давайте вашу шприц-ручку другим лицам.

Храните шприц-ручку Виктоза в недоступном для других месте (особенно для детей).

### ***Проверка работы шприц-ручки***

**Перед первым применением новой ручки шприц проверяйте поступление препарата через иглу. Если Ваша шприц-ручка уже использовалась, переходите в раздел «Выставление дозы», этап Н.**

Возвращайте селектор дозы, пока указатель выбора дозы не будет совпадать с риской.

Удерживая шприц-ручку вертикально иглой вверх, осторожно постучите несколько раз пальцем по картриджу. При этом имеющиеся пузырьки воздуха соберутся в верхней части картриджа.

Продолжая удерживать шприц-ручку вертикально, нажимайте пусковую кнопку, пока селектор дозы не вернется к нулевой отметке. Повторяйте этапы E и G до тех пор, пока на кончике иглы не появится капля лираглутида. Если после шести нажатий капля не отобразится, замените иглу и повторите этапы E и G не более шести раз. Если капля все же не появляется, то шприц-ручка повреждена и ее следует заменить новой.

Если вы уронили шприц-ручку на твердую поверхность или считаете, что она имеет какие-то неисправности, каждый раз перед инъекцией подсоедините новую одноразовую иглу и проверьте выбор дозы до ее работы.

### ***Выставление дозы***

***Убедитесь, что селектор дозы выставлен в положение «0».***

Возвращайте селектор дозы до тех пор, пока не появится необходимая отметка дозы (0,6 мг, 1,2 мг или 1,8 мг). Если вы ошибочно выставили неправильную дозу, вращайте селектор по или против часовой стрелки до установления необходимой отметки дозы напротив риски. Возвращая селектор дозы, избегайте случайного нажатия пусковой кнопки, потому что при этом произойдет вытекание лираглутида. Если селектор дозы остановился до требуемого вам значения дозы, это значит, что в картридже нет полной дозы препарата. В этом

случае вы можете:

- разделить дозу на две инъекции (для этого, поворачивая селектор дозы в любом направлении, выставьте 0,6 или 1,2 мг;
- введите эту дозу;
- подготовьте новую шприц-ручку и введите оставшуюся часть дозы).

Вы можете разделить вашу дозу между применяемой шприц-ручкой и новой шприц-ручками только в том случае, если вас научил или посоветовал это сделать ваш врач. Используйте калькулятор при подсчете доз. Если вы неправильно подсчитываете дозы, вы можете ввести слишком много или слишком мало лираглутида;

или ввести полную дозу новой шприц-ручкой (если селектор дозы остановился около значения 0,6 мг, подготовьте новую шприц-ручку и введите полную дозу).

Не пытайтесь выставить отличные от 0,6 мг, 1,2 или 1,8 мг дозы. Цифры на дисплее должны точно совпадать с указателем для обеспечения правильной дозы. При возвращении селектора дозы слышен щелчок. Выставляя дозу, не следует ориентироваться на количество щелчков. Не используйте шкалу картриджа для определения дозы лираглутида для введения, поскольку это недостаточно точно.

### ***Проведение инъекции***

***Используя инструкции врача или медсестры по технике проведения инъекции, введите иглу в кожу. Далее выполняйте следующие действия.***

Нажимайте на пусковую кнопку, пока напротив риска появится отметка 0 мг. При этом не прикасайтесь к другим пальцами дисплея и не поворачивайте селектор доз, так как это может заблокировать шприц-ручку. Удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой и удерживайте иглу под кожей в течение минимум 6 секунд для того, чтобы убедиться, что вы ввели полную дозу.

Выньте иглу из кожи. При этом на кончике иглы может находиться капля лираглутида. Это нормально и не влияет на объем только введенной дозы.

Введите иглу в наружный колпачок, не касаясь его стенок.

Закройте иглу наружным колпачком и осторожно прижмите его к упору, затем отверните иглу. Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и наденьте колпачок на шприц-ручку. Пустую шприц-ручку выбрасывают без присоединенной к ней иглы. Утилизируйте иглы и шприц-ручки в соответствии с

местными правилами.

Всегда после каждой инъекции отсоединяйте иглу и храните шприц-ручку Виктоза без нее.

Это предотвращает контаминацию, инфицирование или подтекание лираглутида.

Следует соблюдать особую осторожность при утилизации использованных игл, чтобы при этом не ранить себя.

## **Дети**

Коррекция дозы для подростков и детей от 10 лет не требуется. Данные о применении детям младше 10 лет отсутствуют. (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

## **Передозировка**

В клинических исследованиях и сообщениях, поступивших после выведения лекарственного средства Виктоза на рынок, отмечены случаи превышения рекомендуемой поддерживающей дозы до 40 раз (72 мг). В целом пациенты сообщали о сильной тошноте, рвоте и диарее, но никто из пациентов не сообщал о тяжелой гипогликемии. Все больные поправились без осложнений.

При передозировке следует проводить поддерживающее лечение в соответствии с клиническими признаками и симптомами, имеющимися у пациента.

## **Побочные реакции**

В ходе пяти больших длительных клинических исследований фазы 3а более 2500 взрослых пациентов получали препарат Виктоза отдельно или его комбинацию с метформином, с глимепиридом (с метформином или без), сульфонилмочевинной (с метформином или без) или с метформином + розиг.

Наиболее частыми побочными эффектами в течение клинических исследований были расстройства органов пищеварения, среди которых очень часто встречались тошнота и диарея, часто рвота, запор, боль в брюшной полости и диспепсия. В начале лечения желудочно-кишечные нарушения встречаются чаще, однако при продолжении лечения их выраженность в течение нескольких дней или недель обычно снижается. Также часто отмечались головные боли и назофарингит. Кроме того, часто возникала гипогликемия, а при лечении препаратом Виктоза одновременно с сульфонилмочевинной – очень часто. Случаи тяжелой гипогликемии, прежде всего, наблюдались при комбинированном

лечения с сульфонилмочевинной.

Далее приведен перечень побочных реакций, зарегистрированных в течение длительных клинических исследований фазы 3а исследования LEADER (длительное кардиоваскулярное исследование), а также на основе спонтанных сообщений, полученных после выведения препарата на рынок. Частота всех побочных реакций рассчитана согласно частоте распространенности в клинических исследованиях фазы 3а.

Оценку частоты побочных эффектов проводили по такой шкале: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе побочные эффекты приведены в порядке понижения их серьезности.

*Нарушения метаболизма и питания:* часто – гипогликемия, анорексия, снижение аппетита; нечасто – обезвоживание\*.

*Расстройства нервной системы:* часто – головная боль, головокружение.

*Расстройства пищеварительной системы:* очень часто – тошнота, диарея; часто – рвота, диспепсия, боль в верхнем отделе брюшной полости, запор, гастрит, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискомфорт в желудке, зубная боль, нечасто – замедление эвакуации содержимого желудка, редко – кишечная непроходимость; очень редко – панкреатит (в том числе некротический панкреатит).

*Расстройства сердечно-сосудистой системы:* часто – повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

*Расстройства иммунной системы:* редко – анафилактические реакции.

*Инфекции и инвазии:* часто – назофарингит, бронхит.

*Общие расстройства и состояние введения:* часто – усталость, реакции в местах инъекций; нечасто – недомогание.

*Расстройства функции почек и мочевыводящих путей:* редко – острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – сыпь; нечасто – крапивница, зуд.

*Со стороны печени и желчных протоков:* нечасто – желчнокаменная болезнь, холецистит.

*Лабораторные исследования:* часто – повышенный уровень липазы\*, повышенный уровень амилазы\*

\* Данные клинических исследований фазы 3b и 4, в которых они измерялись.

### Описание отдельных побочных реакций

Во время клинического исследования монотерапии препаратом Виктоза частота возникновения гипогликемии у пациентов, принимавших препарат Виктоза, была ниже, чем у пациентов, получавших активный препарат сравнения (глимепирид). Наиболее частыми побочными реакциями являлись желудочно-кишечные расстройства, инфекции и инвазии.

### *Гипогликемия*

В большинстве случаев, зарегистрированных в ходе клинических исследований, подтвержденная гипогликемия была незначительной. При монотерапии лираглутидом не было никакого случая тяжелой гипогликемии. Тяжелая гипогликемия возникает редко и наблюдается в основном при комбинированном лечении лираглутидом и сульфонилмочевинной (0,02 случая на 100 пациенто-лет). Очень редко (0,001 случая на 100 пациенто-лет) возникали случаи гипогликемии при лечении лираглутидом в сочетании с другими пероральными антидиабетическими препаратами (т.е. не с сульфонилмочевинной). Риск развития гипогликемии при комбинированном применении лираглутида и базального инсулина незначителен (1,0 случая на 100 пациенто-лет, см. раздел «Фармакологические свойства»).

В исследовании LEADER об эпизодах тяжелой гипогликемии сообщалось реже при применении лираглутида по сравнению с плацебо (1,0 против 1,5 случая на 100 пациенто-лет, оцениваемое соотношение частоты 0,69 [0,51 к 0,93]) (см. См. раздел «Фармакодинамика»). У пациентов, получавших предварительно смешанные инсулины в начале и по крайней мере в течение последующих 26 недель, частота случаев тяжелой гипогликемии при применении как лираглутида, так и плацебо составляла 2,2 случая на 100 пациенто-лет.

### *Расстройства пищеварительной системы*

При комбинированном лечении препаратом Виктоза и метформинном у 20,7% пациентов как минимум 1 раз возникала тошнота, а у 12,6% – диарея. При комбинированном лечении препаратом Виктоза и сульфонилмочевинной тошнота минимум по 1 разу возникала у 9,1% пациентов, а диарея – у 7,9%. Большинство случаев были легкой или умеренной степени тяжести и носили дозозависимый характер. У большинства пациентов, которые в начале лечения испытывали тошноту, при удлинении лечения ее частота и степень тяжести уменьшались.

У пациентов в возрасте от 70 лет при лечении лираглутидом могут чаще наблюдаться нарушения со стороны пищеварительной системы.

У пациентов с легкими нарушениями или нарушениями средней тяжести функции почек (клиренс креатинина 60–90 мл/мин и 30–59 мл/мин соответственно) при лечении лираглутидом могут чаще возникать нарушения со стороны пищеварительной системы.

### *Желчнокаменная болезнь и холецистит*

Во время длительных контролируемых клинических исследований фазы 3а с лираглутидом было зарегистрировано небольшое количество случаев желчнокаменной болезни (0,4%) и холецистита (0,1%). В исследовании LEADER частота желчнокаменной болезни и холецистита была 1,5% и 1,1% при применении лираглутида и 1,1% и 0,7% при применении плацебо соответственно (см. раздел «Фармакодинамика»).

### *Отмена приема препарата*

Во время длительных контролируемых исследований (26 недель или более) частота случаев отмены лираглутида в связи с возникающими побочными реакциями составила 7,8%, а отмены препарата сравнения – 3,4%. Чаще всего причиной этого у пациентов, получавших лираглутид, были тошнота (2,8%) и рвота (1,5%).

### *Реакции в месте инъекции*

В ходе длительных контролируемых исследований (26 недель или более) реакции в месте введения препарата Виктоза были зарегистрированы примерно у 2% пациентов. Эти реакции обычно были слабыми.

### *Панкреатит*

В ходе длительных контролируемых клинических исследований фазы 3 при лечении препаратом Виктоза было зарегистрировано несколько случаев (< 0,2%) острого панкреатита. Случаи панкреатита также отмечали спонтанные сообщения, поступившие после выведения лекарственного средства на рынок. В исследовании LEADER частота случаев острого панкреатита, подтвержденных экспертной оценкой, составляла 0,4% при применении лираглутида и 0,5% в группе плацебо соответственно (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

### *Аллергические реакции*

После выведения препарата Виктоза на рынок сообщалось о возникновении аллергических реакций, в том числе крапивницы, сыпи и зуда. Также сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций с такими дополнительными симптомами, как гипотензия, сердцебиение, одышка и отек. В течение всего периода длительных клинических исследований при лечении препаратом Виктоза в редких случаях (0,05%) наблюдался ангионевротический отек.

### *Дети*

В целом частота возникновения, тип и степень тяжести побочных реакций у подростков и детей от 10 лет такие же, как у взрослых. Частота подтвержденных случаев гипогликемии была выше при применении лираглутида (0,58 случая/пациенто-год) по сравнению с применением плацебо (0,29 случая/пациенто-год). У пациентов, которым применяли инсулин для возникновения подтвержденного эпизода гипогликемии, частота возникновения была выше при применении лираглутида (1,82 случая/пациенто-год) по сравнению с применением плацебо (0,91 случая/пациенто-год). В группе применения лираглутида тяжелых эпизодов гипогликемии не было зарегистрировано.

### Сообщение о нежелательных реакциях на препарат

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Врачам рекомендуется сообщать о подозреваемых побочных реакциях в местные органы фармаконадзора.

### **Срок годности**

30 месяцев.

После первого применения – 1 месяц.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в холодильнике (2 °С – 8 °С) подальше от морозильной камеры. Не замораживать.

После первого применения хранить при температуре ниже 30 °С или в холодильнике (2 °С – 8 °С). Не замораживать.

Для предотвращения света хранить шприц-ручку с закрытым колпачком.

## **Упаковка**

Предварительно заполненная многодозовая одноразовая шприц-ручка содержит картридж емкостью 3 мл, изготовленный из стекла (тип 1) и закупоренный с одной стороны поршнем из бромбутиловой резины, а с другой – ламинированной резиновой прокладкой из бромбутиловой/полиизопреновой резины. Шприц-ручка сделана из полиолефина и полиацетала.

Каждая шприц-ручка содержит 3 мл раствора, что позволяет ввести 30 доз по 0,6 мг, 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8 мг.

Упаковка содержит 2 предварительно заполненных шприц-ручки.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

А/Т Ново Нордиск.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

А/Т Ново Нордиск, Ново Алле, 2880, Багсваерд, Дания.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).