

Состав

действующее вещество: инсулин гларгин, ликсисенатид;

1 мл раствора для инъекций содержит 100 единиц инсулина гларгина и 50 мкг ликсисенатида; 1 шприц-ручка содержит 3 мл раствора для инъекций, что эквивалентно 300 Ед. инсулина гларгина и 150 мкг ликсисенатида;

1 деление дозировки соответствует 1 Ед. инсулина гларгина и 0,5 мкг ликсисенатида.

другие составляющие: глицерин (85%); метионин; метакрезол; цинка хлорид; кислота хлористоводородная, концентрированная; натрия гидроксид; вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: - бесцветный или почти бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете, инсулины и аналоги длительного действия для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AE54.

Фармакодинамика

Механизм деяния. Соликва - это комбинация двух действующих веществ с взаимодополняющими механизмами действия для улучшения контроля гликемии, а именно инсулина гларгина (аналог базального инсулина, главной целью которого является контроль уровней глюкозы в плазме крови натощак) и ликсисенатида (агонист рецепторов к ГПП-1, главной которого есть контроль постпрандиальных уровней глюкозы).

Инсулин гларгин. Важнейшим действием инсулина, включая инсулин гларгин, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции ее захвата периферическими тканями, в частности, скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования глюкозы в печени. Инсулин ингибирует липолиз и

протеолиз, а также стимулирует синтез белков.

Ликсисенатид. Ликсисенатид является агонистом рецепторов к глюкагонообразному пептиду-1 (ГПП-1). Рецепторы к ГПП-1 являются мишенью природного ГПП-1 – эндогенного гормона инкретина, который потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками и подавляет секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы.

Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина при повышении уровней глюкозы в крови, не влияя на секрецию инсулина при нормогликемии, что ограничивает риск возникновения гипогликемии. Параллельно подавляемая секреция глюкагона сохраняется и возникновение гипогликемии спасательный механизм в виде секреции глюкагона сохраняется.

Постпрандиальное введение ликсисенатида также замедляет опорожнение желудка, снижая таким образом скорость абсорбции и поступления в систему кровообращения глюкозы, содержащейся в пище.

Комбинация инсулина гларгина и ликсисенатида не влияет на фармадинамику инсулина гларгина. Влияние комбинации инсулина гларгина и ликсисенатида на фармадинамику ликсисенатида не изучалось в рамках исследований 1 фазы.

Учитывая относительно постоянный профиль «концентрация/время» инсулина гларгина в течение 24 часов без выраженных пиков при его применении отдельно, профиль «скорость утилизации глюкозы/время» был сходен при применении комбинации инсулина гларгина и ликсисенатида.

Период действия инсулинов, в том числе препарата Соликва, может отличаться у разных лиц и даже быть разным у одного и того же человека.

Инсулин гларгин. По результатам клинических исследований с применением инсулина гларгина (100 ед/мл) сахароснижающий эффект на молярной основе (т.е. при применении одинаковых доз) инсулина гларгина при его введении является примерно таким же, как человеческого инсулина.

Ликсисенатид. По результатам 28-дневного плацебо-контролируемого исследования среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа применения ликсисенатида в дозе 5-20 мкг приводило к статистически значимому снижению постпрандиальных уровней глюкозы после завтрака, обеда и ужина.

Опустошение желудка. После употребления стандартной меченой исследуемой пищи в рамках вышеуказанного исследования было подтверждено, что ликсисенатид замедляет опорожнение желудка, снижая таким образом скорость постпрандиальной абсорбции глюкозы. Эффект замедления опорожнения

желудка поддерживался до завершения исследования.

Клиническая эффективность и безопасность. Безопасность и эффективность препарата Соликва по контролю гликемии оценивались в трех рандомизированных клинических исследованиях среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

- Добавление к метформину (у пациентов, не получавших инсулин).
- Переход от базального инсулина.
- Переход от агониста рецепторов ГПП-1.
- В каждом из исследований по активному контролю лечения лекарственным средством Соликва приводило к клинически и статистически значимому улучшению уровней гликированного гемоглобина (HbA1c).

Достижение низших уровней HbA1c и достижение более значительного снижения уровней HbA1c не приводило к увеличению частоты возникновения гипогликемии при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией инсулином гларгином (см. раздел «Побочные реакции»).

В рамках клинического исследования с добавлением препарата к метформину лечение начиналось с 10 разделений дозирования (10 единиц инсулина гларгина и 5 мкг ликсисенатида). В рамках клинического исследования с переходом от базального инсулина начальная доза составляла 20 разделений дозирования (20 единиц инсулина гларгина и 10 мкг ликсисенатида) или 30 разделений дозирования (30 единиц инсулина гларгина и 10 мкг ликсисенатида) (см. , в зависимости от предварительной дозировки инсулина. В обоих исследованиях титрование дозировки осуществлялось один раз в неделю, учитывая уровни глюкозы в плазме крови натощак, которые определялись самостоятельно.

Добавление к метформину (у пациентов, не получавших инсулин)

Клиническое исследование среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых на фоне лечения пероральным противодиабетическим препаратом не отмечалось надежного контроля заболевания. Всего в рамках открытого, 30-недельного исследования с активным контролем было рандомизировано 1170 пациентов с сахарным диабетом 2 типа для оценки эффективности и безопасности препарата Соликва по сравнению с отдельными компонентами – инсулином гларгином (100 ед/мл) и ликсисенатидом (20 мкг).

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, получавшие лечение метформином в виде монотерапии или метформином в комбинации с другим пероральным противодиабетическим препаратом, которым мог быть препарат сульфонилмочевины, глинид, ингибитор натрийзависимого котранспортера

глюкозы-2 (H3КТГ-2 -4), и у которых не отмечалось надлежащего контроля заболевания на фоне данного лечения (уровни HbA1c колебались в пределах от 7,5 до 10,0% у пациентов, ранее получавших метформин в виде монотерапии, и в пределах от 7,0 % до 9,0% у пациентов, ранее получавших лечение метформином в комбинации с другим пероральным ироидиабетическим препаратом, были включены во вводный период в течение 4 недель.

В течение этой вводной фазы осуществлялась оптимизация лечения метформином, а прием других пероральных противодиабетических препаратов прекращался. В конце вступительного периода пациенты, у которых продолжался отмечаться ненадлежащий контроль заболевания (уровни HbA1c колебались в пределах от 7 до 10%), были рандомизированы в группы, получавшие препарат Соликва, инсулин гларгин или ликсисенатид. Из 1479 пациентов, которые были включены во вводную фазу исследования. 1170 г. были рандомизированы. Главными причинами, не позволяющими включить пациентов в рандомизационную фазу исследования, были уровни глюкозы в плазме крови натощак > 13,9 ммоль/л и уровни HbA1c <7% или > 10% в конце вводной фазы исследования.

Характеристики популяции рандомизированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа были следующими: Средний возраст составлял 58,4 года, при этом возраст большинства пациентов (57,1%) составлял от 50 до 64 лет. 50,6% пациентов были мужчинами. Средний индекс массы тела (ИМТ) на исходном уровне составил 31,7 кг/м². при этом у 63,4% пациентов 1МТ составляло > 30 кг/м². Средняя продолжительность сахарного диабета составила около 9 лет.

Метформин был обязательной фоновой терапией, а 58% пациентов получали на скрининге также другой пероральный противодиабетический препарат, которым у 54% пациентов был препарат сульфонилмочевины.

На неделе 30 лечение Соликва приводило к статистически значимому улучшению уровней HbA1c (p-значение <0,0001) по сравнению с отдельными компонентами. По результатам предварительно определенного анализа этой первичной конечной точки отмеченные различия согласовывались по отношению к исходным уровням HbA1c (< 8% или >8%) или пероральному противодиабетическому лечению на исходном уровне (метформин в виде монотерапии или метформин в комбинации с другим пероральным противодиабетическим препаратом).

Информация о других конечных точках исследования приведена ниже в таблице и на изображении.

Результаты клинического исследования с добавлением препарата 7 к метформину на Неделе 30 (популяция пациентов, получивших лечение)

	Препарат Соликва	Инсулин гларгин	Ликсисенатид
Количество пациентов, получивших лечение	468	466	233
Уровень HbA1c (%)			
Выходной уровень (среднее значение, после вводной фазы)	8,1	8,1	8,1
Завершение исследования (среднее значение)	6,5	6,8	7,3
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-1,6	-1,3	-0,9
Различие по сравнению с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)		-0.3 [-0,4; -0,2] (< 0.0001)	
Различие сравнительно 3 ликсисенатидом			-0,8 [-0,9; -0,7]
[95% доверительный интервал] (p-значение)			(< 0.0001)
Количество пациентов (%), у которых были достигнуты уровни HbA1c $< 7\%$ на Неделе 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)

Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)			
Выходной уровень (среднее значение)	9,88	9,75	9,79
Завершение исследования (среднее значение)	6,32	6,53	8,27
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-3,46	-3,27	-1,5
Изменение по сравнению с инсулином гларгином, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) [95% доверительный интервал] (p-значение)		-0,19 [-0.420;0.038] (0,1017)	
Изменение по сравнению с ликсисенатидом, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) [95% доверительный интервал] (p-значение)			-1,96 [-2,246;-1,682] ($< 0,0001$)
Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 ч после еды (ммоль/л)**			
Выходной уровень (среднее значение)	15,19	14,61	14,72
Завершение исследования (среднее значение)	9,15	11,35	9,99

Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов	-5,68	-3,31	-4,58
Изменение по сравнению с инсулином гларгином, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) [95% доверительный интервал]		-2,38 [-2,79;-1,96]	
Изменение по сравнению с ликсисенатидом, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) [95% доверительный интервал]			-1,10 [-1,63;-0,57]
Средняя масса тела (кг)			
Выходной уровень (среднее значение)	89,4	89,8	90,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-0,3	1,1	-2,3

Сравнение с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)		-1,4 [-1,9;-0,9] ($< 0,0001$)	
Сравнение с ликсисенатидом [95% доверительный интервал]*			2.01 [14; 2.6]
Количество пациентов (%), у которых были достигнуты уровни HbA1c $<7,0\%$ без прироста массы тела на Неделе 30	202 (43,2%)	117 (25,1%)	6 5 (27.9%)
Пропорциональное различие по сравнению с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)		18,1 [12,2; 24,0] (< 0.0001)	
Пропорциональное отличие по сравнению с ликсисенатидом [95% доверительный интервал]*			15,2 [8,1; 22.4]
Суточная доза инсулина гларгина			

Доза инсулина на Неделе 30. определена методом наименьших квадратов (среднее значение)	39,8	40,5	Не применено
--	------	------	--------------

* - Не включено в предварительно определенной процедуре исследования постепенного снижения уровней

** - Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 часа после еды минус уровень глюкозы перед едой

Средние уровни НБАИс (%) на визитах в течение 30 недель лечения

У пациентов группы препарата Соликва отмечено статистически значимое большее снижение среднего профиля уровней глюкозы в плазме крови, определявшихся самостоятельно на 7 часовых точках, от исходного уровня до 30 недель (-3,35 ммоль/л) по сравнению с пациентами группы инсулина гларгина (-2,66 ммоль/л, отличие -0,69 ммоль/л и с пациентами группы ликсисенатида (-1,95 ммоль/л; отличие -1,40 ммоль/л) ($p < 0.0001$ для обоих сравнений). На всех временных точках на Неделе 30 средние уровни глюкозы в плазме крови были ниже в группе препарата Соликва по сравнению как с группой инсулина гларгина, так и с группой ликсисенатида, за исключением только уровней глюкозы перед завтраком, которые были сходными в группе лекарственного средства. группе инсулина гларгина.

Переход от базального инсулина

Клиническое исследование среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых на фоне лечения базальным инсулином не отмечалось надлежащего контроля заболевания

В общей сложности 736 пациентов с сахарным диабетом 2 типа приняли участие в рандомизованном, 30-недельном, с активным контролем, открытым, с 2 группами лечения, в параллельных группах, многоцентровом исследовании с оценкой эффективности и безопасности препарата Соликва по сравнению с инсулином гларгином (100 ед.).

Скринированные пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали лечение базальным инсулином в течение по меньшей мере 6 месяцев в стабильной суточной дозе от 15 до 40 МЕ в виде монотерапии или в комбинации с одним или двумя пероральными противодиабетическими препаратами (метформин, препарат сульфонилмочевины, глини² ингибитор ДНИ 1-4), при этом уровни НБАИс у них составляли от 7,5% до 10% (средний уровень НБАИс па скринингу составлял 8,5%), а уровни глюкозы в плазме крови натощак составляли <10,0 ммоль/л. или <11,1 ммоль/л, в зависимости от предварительного противодиабетического лечения.

После скрининга пациенты, определенные пригодными для участия в исследовании (n = 1018), включались в 6-недельную вводную фазу, в течение которой пациенты продолжали получать инсулин гларгин или были переведены на лечение инсулином гларгином в случае, если они получали другой базальный инсулин; при этом титрование/стабилизация дозы инсулина на фоне продолжения терапии метформином (если он принимался до этого). Лечение любыми другими пероральными противодиабетическими препаратами было прекращено.

После завершения вводного периода пациенты, у которых уровни НБАИс составляли от 7 до 10%, уровни глюкозы в плазме крови натощак <7,77 ммоль/л, а суточная доза инсулина гларгина составляла от 20 до 50 единиц, были рандомизированы в группу препарата Соликва. (n=367) или в группу инсулина гларгина (n=369).

Характеристики популяции данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа были следующими: Средний возраст составлял 60 лет, при этом возраст большинства пациентов (56,3%) составлял от 50 до 64 лет, 53,3% пациентов были женского пола. Средний индекс массы тела (ИМТ) на исходном уровне составил 31,1 кг/м², при этом у 57,3% пациентов ИМТ составил > 30 кг/м². Средняя продолжительность сахарного диабета составляла примерно 12 лет, а средняя продолжительность предварительного лечения базальным инсулином – примерно 3 года. На скрининге 64,4% пациентов в качестве базального инсулина получали инсулин гларгин, а 95% получали по меньшей мере один пероральный противодиабетический препарат.

На Неделе 30 лечение препаратом Соликва приводило к статистически значимому улучшению уровней НБАИс (p-значение <0,0001) по сравнению с инсулином гларгином.

Информация о других конечных точках исследования приведена ниже в таблице и на изображении.

Результаты клинического исследования среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых не отмечался надлежащий контроль заболевания на фоне лечения базальным инсулином, на Неделе 30 (популяция пациентов, получивших лечение)

	Препарат Соликва	Инсулин гларгин
Количество пациентов, получивших лечение	366	365
Уровень HbA1c (%)		
Выходной уровень (среднее значение, после вводной фазы)	8,1	8,1
Завершение лечения (среднее значение)	6,9	7,5
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-1,1	-0,6
Различие по сравнению с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)	-0,5 [-0.6; -0.4] (<0,0001)	
Количество пациентов [п(%)], у которых были достигнуты уровни HbA1c < 7% на Неделе 30	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)		

Выходной уровень (среднее значение)	7,33	7,32
Завершение исследования (среднее значение)	6,78	6,69
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-0,35	-0,46
Различие по сравнению с инсулином гларгином [95% доверительный интервал]	0,11 (-0,21; 0,43)	
Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 ч после еды (ммоль/л)**		
Выходной уровень (среднее значение)	14,85	14,97
Завершение исследования (среднее значение)	9,91	13,41
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-4,72	-1,39
Изменение по сравнению с инсулином гларгином, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) 95% доверительный интервал	-3,33 [-3,89; -2.77]	

Средняя масса тела (кг) Выходной уровень (среднее значение)	87,8	87,1
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-0,7	0,7
Сравнение с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)		-1,4 [-1,8;-0,9] (< 0,0001)
Количество пациентов (%), у которых были достигнуты уровни HbA1c < 7,0% без прироста массы тела на Неделе 30	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Пропорциональное отличие по сравнению с инсулином гларгином [95% доверительный интервал] (p-значение)	20.8 [15,0; 26,7] (< 0,0001)	
Суточная доза инсулина гларгина		
Выходной уровень (среднее значение)	35,0	35,2
Конечная точка (среднее значение)	46,7	46,7

Изменение дозы инсулина на Неделе 30, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	10,6	10,9
---	------	------

* - Не включено в предварительно определенной процедуре исследования постепенного снижения уровней

** - Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 часа после еды минус уровень глюкозы перед едой

Средние уровни НБАИс (%) на визитах в течение 30 недель лечения

Клиническое исследование среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых на фоне лечения агонистом рецепторов ГПП-1 не отмечалось надлежащего контроля заболевания.

Эффективность и безопасность препарата Суликва по сравнению с неизменным предварительным лечением агонистом рецепторов ГПП-1 были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом исследовании. В исследовании принимало участие 514 пациентов с т в крови диабетом 2 типа, у которых не отмечалось надлежащего контроля (уровень НБАИс от 7% до 9% включительно) заболевания, и получавших лечение лираглутидом или эксенатидом в течение не менее 4 месяцев или дулаглутидом, албиглутидом или эксенатидом с пролонгированным высвобождением в течение не менее 6 месяцев (все препараты вводились в максимально переносимой дозе) и метформинном в виде монотерапии или в сочетании с пиоглитазоном, ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 или с обоими. Отобранные пациенты были рандомизированы либо для приема препарата Соликва, либо для продолжения приема предыдущего агониста рецепторов ГПП-1 в дополнение к предварительному пероральному противодиабетическому лечению.

На скрининге 59,7% субъектов получали агонист рецепторов ГПП-1 один или дважды в день, а 40,3% получали агонист рецепторов ГПП-1 раз в неделю. В ходе скрининга 6,6% субъектов получали пиоглитазон, а 10,1% — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комбинации с метформинном.

Характеристики популяции исследования были следующие: средний возраст составил 59,6 лет. 52,5% субъектов были мужчины. Средняя продолжительность диабета составляла 11 лет, средняя продолжительность предварительного лечения агонистами рецепторов ГПП-1 составляла 1.9 года, средний ИМТ составил примерно 32,9 кг/м², средняя рЖКФ составила 87.3 мл/мин/1,73 м² и 90,7% пациентов имели рЖКФ >60 мл/мин.

На Неделе 26 лечение препаратом Соликва приводило к статистически значимому улучшению уровней НБАИс ($p < 0,0001$). Предварительно определенный анализ подтипа агониста рецепторов ГПП-1 (один/два раза в день или еженедельно), использованного во время скрининга, показал, что изменение НБАИс на неделе 26 было аналогичным каждой подгруппе и согласуется с первичным анализом для всей популяции. Средняя суточная доза Соликва на Неделе 26 составляла 43,5 делений дозирования.

Информация о других конечных точках исследования приведена ниже в таблице и на изображении.

Результаты клинического исследования среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых не отмечался надлежащий контроль заболевания на фоне лечения агонистами рецепторов ГПП-1 на Неделе 26 (популяция пациентов, получивших лечение)

	Соликва	Агонист рецепторов ГПП-1
Количество пациентов, получивших лечение	252	253
Уровень НБАИс (%)		
Выходной уровень (среднее значение, после вводной фазы)	7,8	7,8
Завершение лечения (среднее значение)	6,7	7,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-1,0	-0,4

Различие по сравнению с агонистом рецепторов к ГПП-1 [95% ДИ] (p-значение)	-0.6 ($< [-0.8; -0.5]$ 0.0001)	
Количество пациентов [п(%)], у которых были достигнуты уровни НБАИс $< 7\%$ на Неделе 26	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Пропорциональное отличие по сравнению с агонистом рецепторов ГПП-1 (95% ДИ)	36.1% (28,1%: 44.0%)	
p-значение	$< 0,0001$	
Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)		
Выходной уровень (среднее значение)	9,06	9,45
Завершение исследования (среднее значение)	6,86	8,66
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-2,28	-0,60
Различие по сравнению с агонистом рецепторов к ГПП-1 [95% ДИ]	(p-значение) -1,67 [-2.00;-1,34] ($< 0,0001$)	

Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 ч после еды (ммоль/л)*		
Выходной уровень (среднее значение)	13,60	13,78
Завершение исследования (среднее значение)	9,68	12,59
Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	-4,0	-1,11
Изменение по сравнению с агонистом рецепторов к ГПП-1, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение) [95% ДИ] (p-значение)	-2,9 [-3,42; -2,28] (<0.0001)	
Средняя масса тела (кг) Выходной уровень (среднее значение) 93,01 95,49 Изменение по сравнению с исходным уровнем, определенное методом наименьших квадратов (среднее значение)	1,89	-1,14
Сравнение с агонистом рецепторов ГПП-1 [95% ДИ] (p-значение)	-3,03 [2,417; 3,643] (<0.0001)	

* - Постпрандиальный уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи минус уровень глюкозы перед приемом пищи

Средние уровни НБАИс (%) на визитах в течение 26 недель лечения

Одновременное применение препарата Соликва с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы НЗКТГ-2)

Одновременное применение препарата Соликва с ингибиторами НЗКТГ-2 подтверждается анализом подгрупп из трех рандомизированных клинических исследований фазы 3 (119 пациентов, получавших комбинацию инсулина гларгина/ликсисенатида с фиксированным соотношением, также получали ингибиторы НЗКТГ-2).

Одно исследование, проведенное в Европе и Северной Америке, включало в себя данные 26 пациентов (10,1%), одновременно получавших комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида с фиксированным соотношением, метформин и ингибиторы НЗКТГ-2. Еще два исследования фазы 3 из специализированной японской программы клинического развития, выполненные на пациентах, не достигших достаточного контроля гликемии на пероральных противодиабетических препаратах, предоставили данные по 59 пациентам (22,7%) и 34 пациентам (21,1%), соответственно, одновременно получали ингибиторы НЗКТГ-2 и комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида с фиксированным соотношением.

Данные 3 исследований показывают, что начало применения препарата Соликва у пациентов с недостаточным контролем лечением, получавших ингибиторы НЗКТГ-2, приводит к более значительному улучшению уровней НБАИс по сравнению с препаратами сравнения. У пациентов, получавших ингибиторы НЗКТГ-2, не было повышенного риска гипогликемии и значимых различий в общем профиле безопасности по сравнению с теми, кто не получал ингибиторы НЗКТГ-2.

Исследование с изучением влияния на сердечно-сосудистые события

Безопасность инсулина гларгина и ликсисенатида по отношению к сердечно-сосудистым событиям изучалась в рамках клинических исследований ORIGIN и ELIXA соответственно. Отдельное исследование с изучением влияния препарата Соликва на сердечно-сосудистые события не проводилось.

Инсулин гларгин. Исследование снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений при инициальном применении инсулина гларгина (исследование ORIGIN) было открытым рандомизированным исследованием, в которое было включено 12 537 пациентов и в рамках которого сравнивалось лечение препаратом Лантус со стандартным лечением и момент первого возникновения серьезного нежелательного явления. -СудиЦпо'Г системы, в Серьезное нежелательное явление со стороны сердечно-сосудистой системы включало смерть вследствие- сердечно-сосудистого события, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Медиана продолжительности контрольного наблюдения в рамках исследования составила 6,2 года. Частота серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в рамках исследования ORIGIN была сходной между группой, получавшей препарат Лантус, и группой, получавшей стандартное лечение (отношение рисков [95% ДИ] относительно серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы: 1,02 [0,94; 1,11]).

Ликсисенатид. Исследование ELIXA было рандомизированным, двойно-слепым, плацебо-контролируемым, многонациональным исследованием, в рамках которого проводилась оценка сердечно-сосудистых осложнений при лечении ликсисенатидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n = 6068) после недавно перенесенного острого коронарного синдрома. Первичной комбинированной конечной точкой эффективности было время до первого возникновения любого из следующих нежелательных явлений: смерть вследствие сердечно-сосудистого события, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Медиана продолжительности контрольного наблюдения в рамках исследования составляла 25,8 и 25,7 месяцев в группе ликсисенатида и в группе плацебо соответственно.

Частота первичной конечной точки была сходна между группой ликсисенатида (13,4%) и группой плацебо (13,2%): отношение рисков для ликсисенатида по сравнению с плацебо составляло 1,017 с ассоциированным 2-сторонним 95% доверительным интервалом (ДИ6) от 0.

Фармакокинетика

Абсорбция. Соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид не оказывает существенного влияния на фармакокинетику инсулина гларгина и ликсисенатида в препарате Соликва.

После подкожного введения комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид у пациентов с сахарным диабетом типа инсулин гларгин не демонстрировал

выраженного пика. Экспозиция инсулина гларгина после введения комбинации инсулина гларгин I ликсисенатид составляла 86-88% от экспозиции, которая отмечалась при отдельных одновременных инъекциях инсулина гларгина и ликсисенатида. Такое отличие не считается клинически значимым.

После подкожного введения комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид у пациентов с сахарным диабетом 1 типа медиана t_{max} ликсисенатида находилась в диапазоне от 2,5 до 3,0 часов. AUC была сравнима, в то время как отмечалось незначительное снижение C_{max} ликсисенатида на 22-34% по сравнению с C_{max} , которая отмечалась при отдельных одновременных инъекциях инсулина гларгина и ликсисенатида; однако такое снижение маловероятно может быть клинически значимым.

Клинически значимые отличия в скорости абсорбции ликсисенатида при его применении в виде монотерапии после подкожного введения в участок живота, дельтовидной мышцы или бедра отсутствуют.

Деление. Ликсисенатид характеризуется низким (55%) уровнем связывания с белками плазмы человека. Предполагаемый объем распределения ликсисенатида после введения подкожного комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид (несвязанный объем распределения, V_z/F) составляет примерно 100 л. Предполагаемый объем распределения инсулин' гларгина после подкожного введения комбинации инсулин гларгин/ликсисенатид (объем распределения в равновесном состоянии, V_{ss}/F) составляет примерно 1700 л.

Биотрансформация и элиминация. Результаты исследования с изучением метаболизма у пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин гларгин в виде монотерапии, свидетельствуют о том, что инсулин гларгин быстро метаболизируется на уровне карбоксильного конца В-цепи с образованием двух активных метаболитов – МИ (21 А-глицин-инсулин) и М2 (21 А-глицин-дез-3ОВ-треонин-инсулин). В плазме крови главным циркулирующим соединением является метаболит МИ. Фармакокинетические и фармакодинамические данные свидетельствуют о том, что эффект подкожной инъекции гларгина инсулина главным образом зависит от экспозиции метаболита МИ.

Как и все пептиды, ликсисенатид выводится путем клубочковой фильтрации со следующей. канальцевой реабсорбцией и последующим метаболическим расщеплением до меньших пептидов и аминокислот, вновь включаемых в белковый метаболизм. После многократного введения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа среднее время полувыведения составляло примерно 3 часа, а средний воображаемый клиренс (CL/F) составлял примерно 35 л/час.

Особые популяции иацион

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с легким (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта. 60-90 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) и тяжелым (клиренс креатинина 15-30 мл/мин) нарушением функции почек AUC ликсисенатида росла на 46%, 57% и 87% соответственно.

Применение инсулина гларгина у пациентов с нарушением функции почек не исследовалось. Тем не менее, у пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может быть уменьшена в результате снижения метаболизма инсулина.

Пациенты с нарушением функции печени. Поскольку ликсисенатид выводится главным образом почками, у пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью никаких фармакокинетических исследований не проводилось. Воздействие нарушения функции печени на фармакокинетику ликсисенатида не предполагается.

Применение инсулина гларгина у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции печени не исследовалось. У пациентов с нарушением функции печени потребность в инсулине может быть уменьшена в связи с снижением глюконеогенеза и снижением метаболизма инсулина.

Возраст, расовая принадлежность, пол и масса тела

Инсулин гларгин. Воздействие возраста, расовой принадлежности и пола на фармакокинетику инсулина гларгина не изучалось. По результатам анализа подгрупп, сформированных по возрасту, расовой принадлежности и полу, в рамках контролируемых клинических исследований среди взрослых пациентов, получавших инсулин гларгин (100 ед/мл), никаких отличий относительно безопасности и эффективности обнаружено не было.

Ликсисенатид. Возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ликсисенатида. В рамках исследования фармакокинетики среди пожилых людей без сахарного диабета введение ликсисенатида в дозе 20 мкг приводило к среднему повышению AUC ликсисенатида у этих лиц на 29% (11 участников исследования были в возрасте от 65 до 74 лет и 7 участников исследования - в возрасте >75 лет). по сравнению с 18 лицами в возрасте от 18 до 45 лет, что, вероятно, связано со снижением функции почек в группе пожилых людей.

Этническая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ликсисенатида, о чем свидетельствуют результаты фармакокинетических исследований, проведенных при участии пациентов

европейской, японской и китайской национальности.

Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ликсисенатида.

Масса тела не оказывает клинически значимого влияния на AUC ликсисенатида.

Иммуногенность. При наличии антител к ликсисенатиду его экспозиция и вариабельность экспозиции существенно повышаются, независимо от уровня дозирования.

Доклинические данные по безопасности

Никаких исследований на животных с применением комбинации инсулина гларгина и ликсисенатида для оценки токсичности при многократном введении, канцерогенеза, генотоксичности или токсического воздействия на репродуктивную систему не проводилось.

Инсулин гларгин. Доклинические данные, полученные в стандартных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсического воздействия на репродуктивную систему, свидетельствуют об отсутствии каких-либо специфических рисков для человека при применении инсулина гларгина.

Ликсисенатид. В рамках 2-летних исследований канцерогенности при подкожном введении препарата у крыс и мышей наблюдались нелегальные С-клеточные опухоли щитовидной железы, которые были расценены как обусловленные негенотоксическим механизмом, опосредованным рецепторами к GLP-1, к которому грызуны особенно чувствительны. С-клеточная гиперплазия и аденома наблюдались у крыс на фоне применения всех исследуемых доз, а максимальную дозу, при которой не отмечались нежелательные эффекты, определить не удалось. У мышей эти эффекты возникали при уровне экспозиции, что в 9,3 раза превышает вар-экспозицию у людей при применении терапевтических доз препарата. У мышей не наблюдалось С-клеточных карцином, а у крыс они возникали при уровне экспозиции, что примерно в 900 раз превышало экспозицию у людей при применении терапевтических доз.

В рамках 2-летнего исследования канцерогенности при подкожном введении препарата у мышей отмечены С случаи аденокарциномы эндометрия со статистически значимым повышением частоты этого заболевания в группе применения средних доз препарата, обуславливающих уровень экспозиции, превышающий экспозицию у людей в 97 раз. Никаких эффектов, связанных с применением препарата, отмечено не было.

Результаты исследований на животных не свидетельствуют о каком-либо непосредственном вредном влиянии препарата на фертильность самцов и крыс. У собак, которым вводился ликсисенатид, наблюдались обратные нарушения в яичках и придатках яичек. У здоровых мужчин не отмечено никакого влияния препарата на сперматогенез, связанный с применением препарата.

В исследованиях с изучением влияния препарата на внутриутробное развитие у крыс на фоне всех исследуемых доз ликсисенатида (при уровнях экспозиции, в 5 раз превышающих экспозицию у людей) и у кроликов при введении высоких доз препарата (при уровнях экспозиции, в 32 раза превышающих экспозицию у людей) наблюдались пороки развития, замедление роста плода, задержка осификации и побочные эффекты со стороны скелета. В обеих моделях исследуемых животных отмечалось незначительное токсическое действие на материнский организм, что проявлялось в виде уменьшения потребления пищи и снижения массы тела. Рост новорожденных крыс был замедлен среди самцов, которые подвергались воздействию высоких доз ликсисенатида в течение позднего гестационного периода и лактации, с небольшим увеличением смертности крыс.

Показания

Для лечения взрослых пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения контроля гликемии как дополнение к диете и упражнениям в дополнение к метформину с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа или без них. (Результаты исследований влияния на контроль гликемии и исследованные группы пациентов см. в разделах «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Никаких исследований по изучению взаимодействия лекарственного средства Соликва с другими лекарственными средствами не проводилось. Приведенная ниже информация основана на результатах исследований, проведенных с отдельными компонентами препарата.

Фармакодинамические взаимодействия. Есть ряд веществ, влияющих на метаболизм глюкозы, в связи с чем их применение может приводить к необходимости коррекции дозировки лекарственного средства Соликва.

К веществам, которые могут усиливать сахароснижающий эффект и увеличивать предрасположенность к возникновению гипогликемии, относятся противодиабетические лекарственные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), пентокси.

К веществам, которые могут ослаблять сахароснижающий эффект, относятся кортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены и прогестины, производные фенотиазина, соматропина, симпатомиметики (например эпинефрин (адреналин), сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные средства (например, клозапин и оланзапин) и ингибиторы протеаз.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или алкоголь могут как усугублять, так и ослаблять сахароснижающий эффект инсулина. Пентамидин может вызвать гипогликемию, после которой иногда может развиваться гипергликемия.

Кроме того, под действием симпатолитических средств, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической коитррегуляции могут ослабевать или совсем исчезать.

Фармакокинетические взаимодействия. Ликсисенатид является пептидом и не стабилизируется с участием цитохрома P450. По результатам исследований в условиях *in vitro* ликсисенатид не влиял на активность изучаемых изоферментов цитохрома P450 и транспортеров человека.

Ни о каких фармакокинетическом взаимодействии инсулина гларгина неизвестно.

Воздействие опорожнения желудка на пероральные лекарственные средства. Замедление опорожнения желудка, вызванное применением ликсисенатида, может уменьшать скорость абсорбции принимаемых перорально лекарственных средств. За пациентами, получающими лекарственные средства, имеющие узкий терапевтический индекс или требующие тщательного клинического мониторинга, должно осуществляться тщательное наблюдение, особенно в начале лечения ликсисенатидом. Эти лекарственные средства должны приниматься в стандартном порядке в отношении приема ликсисенатида. Если такие лекарственные средства должны приниматься с пищей, то пациентам следует рекомендовать по возможности принимать их с приемом пищи, когда не

выполняется введение ликсисенатида.

Что касается пероральных лекарственных средств, эффективность которых особенно зависит от пороговых концентраций, например антибиотиков, то пациентам следует рекомендовать принимать такие лекарственные средства по крайней мере за 1 час до или через 4 часа после инъекции ликсисенатида.

Кишечнорастворимые лекарственные формы, содержащие вещества, чувствительные к расщеплению в желудке, должны приниматься за 1 ч до или через 4 ч после инъекции ликсисенатида.

Парацетамол. Парацетамол использовался в качестве модели лекарственного средства для оценки влияния ликсисенатида на опорожнение желудка. После однократного приема парацетамола в дозе 1000 мг AUC и $t_{1/2}$ парацетамола оставались неизменными независимо от времени приема препарата (до или после инъекции ликсисенатида). При применении препарата через 1 ч или через 4 ч после введения 10 мкг ликсисенатида C_{max} парацетамола уменьшалась на 29% и 31% соответственно, а медиана t_{max} увеличивалась на 2,0 и 1,75 часа соответственно. Прогнозируется, что при введении ликсисенатида в поддерживающей дозе 20 мкг будет наблюдаться еще большее увеличение t_{max} и снижение C_{max} парацетамола. При приеме парацетамола за 1 ч до введения ликсисенатида C_{max} и t_{max} парацетамола не изменялись.

Учитывая приведенные результаты, необходимость в коррекции дозировки парацетамола отсутствует, но удлинение t_{max} , которое наблюдалось, когда парацетамол принимался через 1-4 часа после введения ликсисенатида, следует учитывать, когда для эффективности необходимо быстрое начало действия.

Пероральные контрацептивы. Однократный прием перорального контрацептива (этинилэстрадиола 0,03 мг/левоноргестрела 0,15 мг) за 1 час до или через 11 часов после введения 10 мкг ликсисенатида не влиял на C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ и t_{max} этинилэстондиолу.

Прием перорального контрацептива через 1 час или через 4 часа после введения ликсисенатида не влиял на AUC и $t_{1/2}$ этинилэстрадиола и левоноргестрела, хотя C_{max} этинилэстрадиола снижалась на 52% и 39% соответственно, C_{max} левоноргестрела t_{max} увеличивалась на 1-3 часа. Такое понижение C_{max} имеет ограниченную клиническую значимость и необходимость в коррекции дозировки пероральных контрацептивов отсутствует.

Аторвастатин. При сопутствующем применении ликсисенатида в дозе 20 мкг и аторвастатина в дозе 40 мг, принимавшихся утром в течение 6 дней, экспозиция аторвастатина не изменялась, в то время как C_{max} снижалась на 31%, а t_{max}

удлинялся на 3,25 часа.

Такого увеличения t_{max} не наблюдалось, если аторвастатин принимался вечером; а ликсисенатид вводился утром, но AUC и C_{max} аторвастатина при этом увеличивались на 27% и 66% соответственно.

Эти изменения не клинически значимы, поэтому необходимости в коррекции дозировки аторвастатина при его сопутствующем применении с ликсисенатидом нет.

Варфарин и другие производные кумарина. При одновременном применении варфарина в дозе 25 мг и многократном введении ликсисенатида в дозе 20 мкг не отмечалось никакого влияния на AUC или МНВ (международное нормализованное отношение), в то время как C_{max} снижался на 19%, а t_{max} удлинялся на 7 часов.

Учитывая эти данные, необходимости в коррекции дозировки варфарина при его сопутствующем применении с ликсисенатидом нет; тем не менее, в начале и при завершении лечения ликсисенатидом у пациентов, принимающих варфарин и/или другие производные кумарина, рекомендуется проводить частый мониторинг МНО.

Дигоксин. При сопутствующем применении ликсисенатида в дозе 20 мкг и дигоксина в дозе 0,25 мг в равновесном состоянии AUC дигоксина не изменялась. При этом t_{max} дигоксина увеличился на 1,5 часа, а C_{max} уменьшилось на 26%.

Учитывая эти данные, необходимости в коррекции дозировки дигоксина при его сопутствующем применении с ликсисенатидом нет.

Рамиприл. При сопутствующем применении ликсисенатида в дозе 20 мкг и рамиприла в дозе 5 мг в течение 6 дней AUC рамиприла увеличилась на 21%, в то время как C_{max} уменьшилась на 63%. При этом AUC и C_{max} активного метаболита (рамиприлата) не изменялись. Значение t_{max} рамиприла и рамиприлата увеличилось примерно на 2,5 часа.

Учитывая эти данные, необходимости в коррекции дозировки рамиприла при его сопутствующем применении с ликсисенатидом нет.

Особенности применения

Препарат Соликва не должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Гипогликемия

Гипогликемия была нежелательной реакцией, о которой сообщалось чаще всего при лечении препаратом Соликва (см. раздел «Побочные реакции»).

Гипогликемия может возникать, если доза Соликва выше, чем необходима.

Факторы, которые повышают предрасположенность к гипогликемии, требуют особенно тщательного мониторинга и могут приводить к необходимости в коррекции дозировки препарата. К таким факторам относятся следующие:

- смена участка инъекции;
- увеличение чувствительности к инсулину (например, при устранении стрессовых факторов) необычная, чрезмерная или длительная физическая нагрузка;
- сопутствующее заболевание (например, сопровождающееся рвотой, диареей) неадекватный прием пищи;
- пропуск приема пищи;
- употребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные расстройства (например, гипотиреоз и недостаточность передней доли гипофиза или коры надпочечников);
- одновременное применение других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

При применении ликсисенатида и/или инсулина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины может повышаться риск возникновения гипогликемии, в связи с чем препарат Соликва не должен применяться в сочетании с препаратами сульфонилмочевины.

Дозировка препарата Соликва должна подбираться индивидуально с учетом клинического ответа, а его титрование осуществляется в соответствии с потребностью пациента в инсулине (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Острый панкреатит

Применение агонистов рецепторов к глюкагонообразному пептиду-1 (GLP-1) ассоциируется с риском развития острого панкреатита. Сообщалось о небольшом количестве случаев острого панкреатита на фоне применения ликсисенатида, хотя наличие причинно-следственной связи с приемом препарата не было установлено. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита, таких как постоянная сильная боль в животе. При подозрении на панкреатит применение препарата Соликва необходимо

прекратить; если острый панкреатит подтверждается, ликсиссенатид назначать больше нельзя. У пациентов с наличием панкреатита в анамнезе следует соблюдать осторожность при назначении препарата.

Тяжелое заболевание желудочно-кишечного тракта

Применение агонистов рецепторов GLP-1 может быть ассоциировано с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта.

Применение препарата Соликва не исследовалось у пациентов с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, включая тяжелый гастропарез, поэтому применение лекарственного средства Соликва у таких пациентов не рекомендуется.

Тяжелое нарушение функции почек

Терапевтический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и при терминальной стадии заболевания почек отсутствует. Применение препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и при терминальной стадии заболевания не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика. Фармакокинетика»).

Одновременное применение других лекарственных средств

Замедление опорожнения желудка, обусловленное применением ликсиссенатида, может уменьшать скорость абсорбции принимаемых перорально лекарственных средств. Препарат Соликва должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства, для которых необходима быстрая абсорбция в желудочно-кишечном тракте, требующих тщательного клинического мониторинга или имеющих узкий терапевтический индекс. Конкретные рекомендации по приему таких лекарственных средств приведены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Дегидратация

Пациентам, получающим препарат Соликва, необходимо сообщать о потенциальном риске дегидратации, связанном с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, и у таких пациентов должны приниматься меры по предотвращению гиповолемии.

Образование антител

Применение Соликва может приводить к образованию антител к инсулину гларгина и/или ликсисенатиду. В редких случаях наличие таких антител может обуславливать необходимость в коррекции дозировки препарата Соликва с целью устранения склонности к развитию гипер- или гипогликемии.

Избегание ошибок в применении лекарственного средства

Пациенты должны быть проинструктированы относительно необходимости обязательной проверки маркировки шприц-ручки перед каждой инъекцией во избежание случайной путаницы между двумя разными дозировками препарата Соликва и путаницы с другими инъекционными противодиабетическими лекарственными средствами.

Во избежание ошибок в дозировке и потенциальной передозировке ни пациенты, ни медицинские работники никогда не должны использовать шприц для забора лекарственного средства из картриджа шприц-ручки.

Ситуации, при которых применение лекарственного средства не исследовалось

Использование препарата Соликва не исследовалось в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), препаратами сульфонилмочевины, глинидами и пиоглитазоном.

Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть можно считать, что оно практически не содержит натрия.

Это лекарственное средство содержит метакрезол, который может вызвать аллергические реакции.

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

Препарату Соликва не присуще или присуще незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работу с другими механизмами. Способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции могут нарушаться вследствие гипогликемии или гипергликемии или, например, вследствие зрительных расстройств. Это может быть опасно в ситуациях, когда эти качества особенно важны (например, при управлении транспортным средством или работе с другими механизмами).

Пациентам необходимо посоветовать принимать необходимые меры предосторожности во избежание гипогликемии при управлении транспортным

средством или работе с другими механизмами. Это особенно важно для тех пациентов, у которых первые признаки развития гипогликемии слабо выражены или вообще отсутствуют, а также для тех больных, у которых часто возникает гипогликемия. Необходимо тщательно взвешивать, следует ли садиться за руль или работать с другими механизмами в таком состоянии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат Соликва не рекомендуется применять женщинам репродуктивного возраста, которые не используют средства контрацепции.

Беременность. Нет клинического опыта применения препарата Соликва беременными женщинами. Не существует клинических данных, полученных в ходе контролируемых клинических исследований относительно применения препарата Соликва. инсулина гларгина или ликсисенатида в период беременности. Большой объем данных по применению инсулина гларгина беременными женщинами (более 1000 случаев беременности) указывает на то, что инсулин гларгин не имеет специфических нежелательных влияний на течение беременности, а также не вызывает ни пороков развития у плода новорожденного. ни токсического воздействия на него. Исследования на лабораторных животных не выявили признаков влияния инсулина гларгина на репродуктивную систему.

Не существует надлежащих данных о применении ликсисенатида у беременных женщин. Результаты исследований на животных свидетельствуют о наличии токсического воздействия ликсисенатида на репродуктивную систему (см. раздел «Фармакодинамика. Доклинические данные по безопасности»).

Препарат Соликва не следует применять во время беременности. Если пациентка планирует беременность или беременность уже наступила, лечение препаратом Соликва следует прекратить.

Кормление грудью. Неизвестно, инсулин гларгин или ликсисенатид экскретируется в грудное молоко у человека. Препарат Соликва не должен применяться при кормлении грудью.

Репродуктивная функция. Исследования на лабораторных животных не выявили непосредственного вредного воздействия ликсисенатида или инсулина гларгина на репродуктивную функцию.

Способ применения и дозы

Препарат Соликва доступен в двух типах шприц-ручек с разными опциями дозировки, а именно шприц-ручка Соликва (10-40) и шприц-ручка Соликва (30-60) соответственно. Различие между дозировками шприц-ручек связано с их диапазонами дозировки.

- Соликва 100 Ед./мл + 50 мкг/мл в предварительно наполненной шприц-ручке – диапазон дозировки составляет 10-40 единиц инсулина гларгина в комбинации с 5-20 мкг ликсисенатида (шприц-ручка Соликва (10-40))
- Соликва 100 Ед./мл + 33 мкг/мл в предварительно наполненной шприц-ручке – диапазон дозировки составляет 30-60 единиц инсулина гларгина в комбинации с 10-20 мкг ликсисенатида (шприц-ручка Соликва (30-60))

Во избежание ошибок в применении препарата врач, который его назначает, должен убедиться, что в рецепте указана правильная дозировка и диапазон разделений дозировки шприц-ручки.

Дозировка

Дозировка должна подбираться индивидуально с учетом индивидуального ответа больного, а его титрование осуществляется в соответствии с потребностью пациента в инсулине. Дозировка ликсисенатида повышается или снижается вместе с дозировкой инсулина гларгина и зависит от того, какая шприц-ручка используется.

Начальная дозировка. Терапию базальным инсулином или агонистом рецепторов глюкагонообразного пептида-1 (ГПП-1) или пероральным сахароснижающим лекарственным средством, за исключением метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, перед началом применения препарата Соликва.

Начальная доза препарата Соликва определяется на основании предварительного противодиабетического лечения, при этом рекомендуемая начальная доза ликсисенатида не должна превышать 10 мкг:

		Предыдущая терапия
--	--	--------------------

		Пациенты, ранее не получавшие сушностил (пероральные противодипбнтические препараты или антагонисты рецептора ГПП-1)	инсулин гларин (100 ед./мл)** ≥ 20 ед. < 30 ед.	инсулин гларин (100 ед./мл)** ≥ 30 ед. ≤60 ед.
Начальная доза и тип шприц-ручки	Шприц-ручка Соликва (10-40)	10 деление дозировки (10 ед./5 мгк)	20 деление дозировки (20 ед./10 мгк)*	
	Шприц-ручка Соликва (30-60)			30 деление дозировки (30 ед./10 мгк)*

* - Единиц инсулина гларгина (100 Ед./мл) и микрограмм ликсисенатида

** - Если применялся другой базальный инсулин:

- При применении базального инсулина два раза в сутки или инсулина гларгина (300 Ед./мл) предварительная общая суточная доза должна быть снижена на 20% при выборе начальной дозы Соликвы.
- При использовании любого другого базального инсулина должно применяться такое же правило, как для инсулина гларгина (100 Ед/мл).

Максимальная суточная доза составляет 60 единиц инсулина гларгина и 20 мкг ликсисенатида, что соответствует 60 делениям дозировки.

Инъекция препарата Соликва должна производиться один раз в сутки в пределах одного часа перед едой. Желательно, чтобы прандиальная инъекция выполнялась перед одним и тем же приемом пищи ежедневно, после того, как пациент выберет наиболее удобный для себя прием пищи.

Титрование дозировки. Препарат Соликва должен вводиться в соответствии с индивидуальными потребностями пациента в инсулине. Контроль гликемии рекомендуется оптимизировать путем коррекции дозирования на основании

уровней глюкозы в плазме крови натошак (см. раздел Фармакодинамика). При переводе на этот препарат и в течение первых недель после этого рекомендуется тщательный мониторинг уровней глюкозы.

- Если пациент начинает применять шприц-ручку Соликва (10-40), тогда дозировка может быть титрована до 40 дел дозировки.
- Для дозирования > 40 разделов дозировки в сутки титрования необходимо продолжать с использованием шприц-ручки Соликва (30-60).
- Если пациент начинает применять шприц-ручку Соликва (30-60), тогда дозировка может быть титрована до 60 дел дозировки.
- Для общей суточной дозировки >60 делений дозировки Соликва не должен применяться.

Пациенты, корректирующие количество или время введения препарата, должны осуществлять это только под контролем с соответствующим мониторингом уровней глюкозы (см. раздел «Особенности применения»).

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Препарат Соликва может применяться у пациентов пожилого возраста. Дозировка должна быть подобрана в индивидуальном порядке с учетом результатов мониторинга уровней глюкозы. У пожилых пациентов прогрессирующее ухудшение функции почек может стать причиной постоянного уменьшения потребности в инсулине. Коррекция дозы ликсисенатида в зависимости от возраста не требуется. Опыт терапевтического применения препарата Соликва у пациентов старше 75 лет является ограниченным.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Соликва не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и при терминальной стадии заболевания почек, поскольку опыт терапевтического применения ликсисенатида в таких случаях недостаточен.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозировки ликсисенатида не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может быть уменьшена в связи с снижением метаболизма инсулина.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек, применяющих препарат Соликва, может возникать необходимость в частом мониторинге уровней глюкозы и соответствующей коррекции дозировки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозировки ликсисенатида не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов с нарушением функции печени потребность в инсулине может быть уменьшена в связи с снижением глюконеогенеза и снижением метаболизма инсулина. У пациентов с нарушением функции печени может возникать необходимость в частом мониторинге уровней глюкозы и соответствующей коррекции дозировки препарата Соликва.

Дети

Препарат Соликва не предназначен для применения у детей.

Способ ввода. Препарат Соликва следует вводить путем подкожной инъекции в области живота, дельтовидной мышцы или бедра.

Места для инъекций должны изменяться в пределах одного анатомического участка (живота, дельтовидной мышцы или бедра) от одной инъекции к другой с целью уменьшения риска возникновения липодистрофии и/или кожного амилоидоза (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациенты должны быть проинструктированы о постоянной необходимости использования новой иглы. Повторное использование иглы инсулиновой шприц-ручки увеличивает риск ее блокировки, что может приводить к введению недостаточной или чрезмерной дозы препарата. Препарат Соликва не разрешается отбирать из картриджа предварительно наполненной шприц-ручки в шприц, поскольку это может привести к тяжелой передозировке (см. «Особенности предосторожности при использовании препарата»).

Особенности предосторожности при использовании препарата

Перед первым применением шприц-ручку следует вытащить из холодильника и поддержать при температуре не выше 25°C в течение 1-2 часов.

Перед использованием проверяют картридж шприц-ручки. Его можно использовать только тогда, когда в нем содержится бесцветный прозрачный раствор, по консистенции напоминающий воду, без видимых твердых частиц.

Препарат Соликва нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. При смешивании или разведении может измениться профиль действия препарата во времени; кроме этого, смешение с другими препаратами может привести к образованию осадка.

Перед каждой инъекцией всегда нужно подсоединять новую иглу. Повторно использовать иглы нельзя. Пациент должен утилизировать иглу после каждой инъекции.

В случае блокировки иглы пациентам необходимо соблюдать инструкции, описанные в Шаге 3 Инструкций по использованию (см. ниже).

Пустые шприц-ручки ни в коем случае нельзя использовать повторно, они должны быть должным образом утилизированы.

Если Вам кажется, что шприц-ручка повреждена, не используйте ее. Возьмите новую. Не пытайтесь самостоятельно починить шприц-ручку.

Для предотвращения возможной передачи заболеваний каждая шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом.

Перед каждой инъекцией следует всегда проверять этикетку, чтобы избежать путаницы между препаратом Соликва и другими инъекционными противодиабетическими лекарственными средствами, включая два разных типа шприц-ручек с препаратом Соликва (см. раздел «Особенности применения»).

Перед применением препарата Соликва следует внимательно прочитать раздел «Инструкция по использованию шприц-ручки Соликва».

Важная информация по использованию шприц-ручки Соликва.

- Шприц-ручка предназначена лично Вам и не следует передавать ее другим лицам.
- Нельзя использовать шприц-ручку в случае ее повреждения или сомнения относительно правильности ее функционирования.
- Всегда следует проводить тест на безопасность.
- Всегда необходимо иметь запасную шприц-ручку и запасные иглы на случай потери или повреждения основного набора.

Что нужно знать для проведения инъекции

Перед использованием шприц-ручки следует спросить врача или медсестру, как делается инъекция.

- Если у вас есть какие-либо сложности с использованием шприц-ручки. например, из-за проблем со стороны зрения, обратитесь за помощью.
- Перед использованием шприц-ручки следует перечитать настоящую Инструкцию. При несоблюдении этих указаний можно получить слишком высокую или низкую дозу препарата.

Дополнительные вещи, которые потребуются при введении этого препарата:

- новая стерильная игла;
- смоченный спиртом тампон;
- прокалывающийся контейнер для использованных игл и шприц-ручек.

Перед первым использованием шприц-ручки хранить в холодильнике при температуре от +2°C до +8°C в защищенном от света месте. Не замораживать.

После первого использования шприц-ручку следует хранить не более 28 дней при комнатной температуре ниже 25 C в защищенном от света месте.

Не кладите шприц-ручку обратно в холодильник.

После каждой инъекции на шприц-ручку следует снова надеть колпачок с целью защиты от света. Нельзя хранить шприц-ручку с прикрепленной к ней иглой.

Эксплуатация

Со шприц-ручкой следует обращаться с осторожностью. Если Вам кажется, что шприц-ручка повреждена, не пытайтесь ее починить, возьмите новую.

Защитить шприц-ручку от пыли и грязи: наружную поверхность шприц-ручки можно очищать, протирая ее влажной тканью (смоченной только водой). Не погружайте в жидкость, не промывайте и не смазывайте шприц-ручку – это может повредить ее.

Утилизация шприц-ручки: перед утилизацией шприц-ручки снимите иглу. Выбрасывайте шприц-ручку так, как рекомендовано местными регуляторными органами.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Соликва для лечения детей младше 18 лет не установлены. Данные на этот счет отсутствуют.

Передозировка

В случае введения большей дозы Соликвы, чем требовалось, могут возникнуть нежелательные реакции в виде гипогликемии и расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта. Эпизоды гипогликемии легкой степени, как правило, могут быть устранены пероральным приемом углеводов. Может возникнуть необходимость в коррекции дозировки лекарственного средства и внесении изменений в режим питания или физической активности.

Более тяжелые эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими нарушениями, требуют внутримышечного/подкожного введения глюкагона или внутривенного введения концентрированного раствора глюкозы. Поскольку гипогликемия может возникнуть повторно даже после очевидного улучшения клинического состояния пациента, необходимыми мерами могут быть длительный прием углеводов и наблюдение за пациентом.

В случае нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта должна быть начата соответствующая поддерживающая терапия в соответствии с клиническими признаками и симптомами, отмечаемыми у пациента.

Побочные реакции

Побочными реакциями, о которых наиболее часто сообщалось при лечении препаратом Соликва, были гипогликемия и расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (см. ниже раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Побочные реакции, связанные с применением препарата, которые наблюдались во время клинических исследований, приводятся ниже по категориям «Система-Орган-Класс» в порядке уменьшения частоты возникновения (очень часто: $> 1/10$; часто: от $> 1/100$ до $< 1/10$; нечасто: от $> 1/1000$ до $< 1/100$; редко: от $> 1/10\ 000$ до $< 1/1000$; .

Категории «Система-Орган-Класс» MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания			Назофарингит Инфекция верхних дыхательных путей	

Со стороны иммунной системы			Крапивница	
Метаболические и алиментарные нарушения				
	Гипогликемия			
Со стороны нервной системы		Головокружение		
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота Диарея Рвота Диспепсия	Боль в животе	
Со стороны кожи и подкожных тканей				Кожный амилоидоз Липодистрофия
Общие расстройства и реакции в месте введения препарата			Повышенная утомляемость. Реакции в месте инъекции	

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия. В следующей таблице приведены данные о частоте задокументированной симптоматической гипогликемии (< 3.9 ммоль/л) и тяжелой гипогликемии при применении Соликвы и препарата сравнения.

Побочные реакции в виде документированной симптоматической гипогликемии или тяжелой гипогликемии

	Пациенты, ранее не получавшие инсулин	Переход от базального инсулина	Переход от рецепторов
--	---------------------------------------	--------------------------------	-----------------------

	Препарат Соликва	Инсулин гларгин	Ликсисенатид	Препарат Соликва	Инсулин гларгин	Препарат Соликва	А р Г
N	469	467	233	365	365	255	2
Задokumentированная симптоматическая гипогликемия*							
Пациенты, у которых возникла побочная реакция, n	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)	71 (27,8%)	6
(%)							
Количество побочных реакций на ииациенго- год, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0
Тяжело гипогликемия* *							
Количество побочных реакций на пациенто- год, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

* Задokumentированная симптоматическая гипогликемия определялась как событие, во время которого типичные симптомы гипогликемии сопровождались определенной концентрацией глюкозы в плазме крови < 3,9 ммоль/л.

** Тяжелая симптоматическая гипогликемия определялась как явление, требующее помощи другого лица для активного введения углеводов, глюкагона или проведения других реанимационных мероприятий.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея) были побочными реакциями, о которых часто сообщалось в период лечения. У пациентов, получавших лечение препаратом Соликва, частота связанной тошноты, диареи и рвоты составила 8,4%, 2,2% и 2,2% соответственно. Побочные реакции в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта были преимущественно легкой степени и носили транзиторный характер.

Со стороны иммунной системы. Об аллергических реакциях (крапивница), возможно связанных с применением препарата Соликва, было сообщено у 0,3% пациентов. О случаях генерализованных аллергических реакций, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек, сообщалось при послерегистрационном применении инсулина гларгина и ликсисенатида.

Иммуногенность. Применение Соликва может приводить к образованию антител к инсулину гларгина и/или ликсисенатиду.

частота случаев образования антител к инсулину гларгина составляла 21,0% и 26,2%. Приблизительно у 93% пациентов отмечалась перекрестная реактивность антител к инсулину гларгина по отношению к человеческому инсулину. Частота образования антител к ликсисенатиду составила примерно 43%. Ни статус антител к инсулину гларгина, ни статус антител к ликсисенатиду не оказывали клинически значимого влияния на безопасность или эффективность препарата.

Со стороны кожи и подкожных тканей. Липодистрофия и кожный амилоидоз могут возникать в месте инъекции инсулинов и приводить к задержке абсорбции инсулина из него. Постоянное изменение места инъекции в пределах одного участка тела может помочь уменьшить или предотвратить эти реакции.

Реакции в месте инъекции. У некоторых пациентов (1,7%), получавших терапию, включавшую введение инсулина, в том числе препарата Соликва, отмечались покраснение, местное опухание и зуд в месте инъекции.

Частота сердечных сокращений. При применении агонистов рецепторов к GLP-1 сообщалось об увеличении частоты сердечных сокращений; Транзиторное увеличение частоты сердечных сокращений наблюдалось также и в рамках некоторых исследований применения ликсисенатида. По результатам всех исследований препарата Соликва не приводило к увеличению средней частоты сердечных сокращений.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после утверждения лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для данного лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях в Государственный экспертный центр Минздрава Украины.

Срок годности

24 месяца.

Срок годности после первого использования шприц-ручки: 28 дней.

Хранить при температуре ниже 25 °С. Не замораживать. Не охлаждать. Не хранить с прикрепленной иглой. Хранить шприц-ручку в месте, защищенном от источников прямого тепла и света. После каждой инъекции на шприц-ручку следует снова надевать колпачок с целью защиты от света.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Шприц-ручки. не находящиеся в использовании:

Хранить в холодильнике (при температуре +2 - +8 °С).

Не замораживать и не допускать контакта с морозильным отделением или накопителями холода.

Хранить шприц-ручку в наружной картонной упаковке с целью защиты от света.

Шприц-ручки. после первого использования:

Условия хранения см. в разделе «Срок годности».

Несовместимость

Это лекарственное средство нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить.

Упаковка

№3: по 3 мл в картридже, встроенном в одноразовую шприц-ручку; по 3 шприц-ручки в картонной коробке. Иглы в упаковку не включены.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Индустрипарк Хехст-Брюнингштрассе 50. H500, H590, H600, H785, H790,
Франкфурт-на-Майне, Гессен, 65926, Германия.

Источник инструкции

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