Виктоза



Код АТХ:

- A10BX07

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Лираглутид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения бесцветный или почти бесцветный, прозрачный.

	1 мл	**1 шприц-ручка**
лираглутид	6 мг	18 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат - 1.42 мг, пропиленгликоль - 14 мг, фенол - 5.5 мг, кислота хлористоводородная/натрия гидроксид - q.s., вода для инъекций - до 1 мл.

3 мл - картриджи стеклянные (1) - шприц-ручки (1) - пачки картонные.
3 мл - картриджи стеклянные (1) - шприц-ручки (2) - пачки картонные.
3 мл - картриджи стеклянные (1) - шприц-ручки (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 - эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. В отличие от нативного ГПП-1, фармакокинетический и фармакодинамический профили лираглутида позволяют вводить его пациентам 1 раз/сут.

Профиль длительного действия лираглутида при п/к инъекции обеспечивается тремя механизмами: самоассоциацией, в результате которой происходит замедленное всасывание препарата, связыванием с альбумином и более высоким уровнем ферментативной стабильности по отношению к дипептидилпептидазе-4 (ДПП-4) и ферменту нейтральной эндопептидазы (НЭП), за счет чего обеспечивается длительный $T_{1/2}$ препарата из плазмы. Действие лираглутида осуществляется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами ГПП-1, в результате чего повышается концентрация цАМФ. Под действием лираглутида происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. Одновременно лираглутид подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. С другой стороны, во время гипогликемии лираглутид снижает секрецию инсулина, но не подавляет секрецию глюкагона. Механизм снижения уровня гликемии включает также небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает жировую массу тела при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии.

Исследования на экспериментальных животных моделях с предиабетом показали, что лираглутид замедляет развитие сахарного диабета. Диагностика in vitro показала, что лираглутид является мощным фактором специфической стимуляции пролиферации бета-клеток поджелудочной железы и предупреждает образование цитокинов и свободных жирных кислот, индуцирующих смерть бета-клеток (апоптоз). In vivo лираглутид повышает биосинтез инсулина и увеличивает массу бета-клеток у экспериментальных животных моделей с сахарным диабетом. Когда концентрация глюкозы нормализуется, лираглутид перестает увеличивать массу бета-клеток поджелудочной железы.

Фармакодинамика

Лираглутид обладает длительным 24-часовым действием и улучшает гликемический контроль путем снижения концентрации глюкозы крови натощак и после еды у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Глюкозозависимая секреция инсулина

При возрастании концентрации глюкозы в крови лираглутид увеличивает секрецию инсулина. При применении поэтапной инфузии глюкозы секреция инсулина после введения однократной дозы лираглутида пациентам с сахарным диабетом 2 типа возрастает до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых лиц.

Функция бета-клеток поджелудочной железы

Лираглутид улучшал функцию бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается первой и второй фазой инсулинового ответа и максимальной секреторной активностью бета-клеток. Фармакодинамические исследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа показали восстановление первой фазы секреции инсулина (в/в введение инсулина), улучшение второй фазы секреции инсулина (гипергликемический клэмп-тест) и максимальную секреторную активность инсулина (тест стимуляции аргинином).

В ходе 52-недельной терапии препаратом Виктоза произошло улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается оценкой гомеостатической модели функции бета-клеток поджелудочной железы (HOMA-индекс) и соотношением инсулина к проинсулину.

Секреция глюкагона

Лираглутид, стимулируя секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона, уменьшает концентрацию глюкозы в крови. Лираглутид не подавляет глюкагоновый ответ на низкую концентрацию глюкозы. Кроме того, на фоне лираглутида наблюдалась более низкая выработка эндогенной глюкозы.

Опорожнение желудка

Лираглутид вызывает небольшую задержку опорожнения желудка, что приводит к снижению интенсивности поступления постпрандиальной глюкозы в кровь.

Масса тела, состав тела и расход энергии

У пациентов с повышенной массой тела, включенных в долгосрочные клинические исследования лираглутида, последний вызвал значительное снижение массы тела. Сканирование при помощи методов КТ и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показало, что потеря массы тела произошла, в первую очередь, из-за потери жировой ткани пациентов. Эти результаты объясняются тем, что во время терапии лираглутидом у пациентов снижаются ощущение голода и расход энергии.

Электрофизиология сердца (ЭФс)

Действие лираглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании ЭФс. Применение лираглутида в равновесной концентрации в ежедневной дозе до 1.8 мг не продуцирует пролонгацию ЭФс.

Клиническая эффективность

3992 пациента с сахарным диабетом 2 типа были рандомизированы в 5 двойных слепых клинических исследованиях безопасности и эффективности, осуществленных в целях оценки влияния препарата Виктоза на гликемический контроль. Терапия препаратом Виктоза вызвала клинически и статистически значимое улучшение показателя HbA_{1c}, концентрации глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы по сравнению с плацебо.

Гликемический контроль

Препарат Виктоза в виде монотерапии в течение 52 недель вызвал статистически значимое ($p<0.0014$) и продолжительное снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с этим же показателем у пациентов, получавших терапию глимепиридом. При этом отмеченное снижение HbA_{1c} ниже 7% сохранялось на протяжении 12 месяцев.

У пациентов с HbA_{1c} выше 9.5% в исходной точке исследования данный показатель снизился на 2.1% на фоне монотерапии препаратом Виктоза, в то время как у пациентов, участвующих в клинических исследованиях комбинированного применения препарата Виктоза, средний показатель HbA_{1c} снизился на 1.1-2.5%.

Препарат Виктоза в течение 26-недельной комбинированной терапии с метформином, препаратами сульфонилмочевины или метформином и тиазолидиндионом вызвал статистически значимое ($p<0.0001$) и продолжительное снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо.

У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза и метформином, добавление инсулина детемир обеспечило большую эффективность по сравнению с терапией препаратом Виктоза и метформином после 26 недель лечения (снижение показателя HbA_{1c} на 0.52%).

Было доказано, что эффективность препарата Виктоза в дозе 0.6 мг в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или метформином превосходит плацебо, но, в то же время, ниже по сравнению с дозами 1.2 мг и 1.8 мг.

Соотношение пациентов, достигших снижения показателя HbA_{1c}

На фоне монотерапии препаратом Виктоза в течение 52-недельного исследования число пациентов, достигших показателя $HbA_{1c}<7\%$, статистически значимо выросло ($p\leq0.0007$) по сравнению с числом пациентов, получавших глимепирид. На 26-й неделе применения препарата Виктоза в сочетании с метформином, препаратами производных сульфонилмочевины или комбинацией метформина с тиазолидиндионом число пациентов, достигших показателя $HbA_{1c} \leq 6.5\%$, статистически значимо выросло ($p\leq0.0001$) по отношению к числу пациентов, которые получали терапию пероральными гипогликемическими препаратами без добавления препарата Виктоза.

В группах пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза и метформином, процентное соотношение пациентов, достигших целевого показателя HbA_{1c} ($<7\%$ и $\leq6.5\%$), было значительно выше при терапии инсулин детемир+лираглутид 1.8 мг+метформин, по сравнению с терапией лираглутид 1.8 мг+метформин ($p\leq0.0001/p=0.0016$).

В ходе 26-недельного исследования комбинированного применения препарата Виктоза удалось достичь показателя $HbA_{1c}<7\%$ у большего числа пациентов, получавших препарат в виде комбинированной терапии, по сравнению с числом пациентов, получавших его в виде монотерапии.

Уровень гликемии натощак

Концентрация глюкозы натощак снизилась на 13-43.5 мг% (0.72-2.42 ммоль/л) на фоне применения препарата Виктоза как в виде монотерапии, так и в комбинации с одним или двумя пероральными гипогликемическими препаратами. Это снижение наблюдалось уже в течение первых двух недель лечения.

Постпрандиальный уровень гликемии

Применение препарата Виктоза в течение трех дней приема стандартной пищи помогло снизить концентрацию постпрандиальной глюкозы на 31-49 мг% (1.68-2.71 ммоль/л).

Масса тела

52-недельная монотерапия препаратом Виктоза ассоциировалась с устойчивым снижением массы тела.

На протяжении всего периода клинического исследования устойчивое снижение массы тела также ассоциировалось с применением препарата Виктоза в комбинации с метформином и в сочетании с комбинацией метформина с производными сульфонилмочевины или комбинацией метформина с тиазолидиндионом.

Снижение массы тела у пациентов, получающих препарат Виктоза в комбинации с метформином, также наблюдалось после добавления инсулина детемир.

Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у пациентов, имевших в исходной точке исследования повышенный

индекс массы тела (ИМТ).

Монотерапия препаратом Виктоза в течение 52 недель вызвала уменьшение среднего объема талии на 3.0-3.6 см.

Снижение массы тела наблюдалось у всех пациентов, получавших терапию препаратом Виктоза, независимо от того, испытывали они или нет побочную реакцию в виде тошноты.

Препарат Виктоза в составе комбинированной терапии с метформином снизил объем подкожно-жировой клетчатки на 13-17%.

Неалкогольный стеатогепатоз

Лираглутид уменьшает выраженность стеатогепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Показатели АД

Долгосрочные клинические исследования показали, что препарат Виктоза снижает показатели систолического АД в среднем на 2.3-6.7 мм рт.ст. в первые две недели лечения. Препарат Виктоза, согласно ATP III, уменьшает частоту возникновения метаболического синдрома. Снижение систолического АД наступало до начала уменьшения массы тела.

Другие клинические данные

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза (в дозах 1.2 мг и 1.8 мг) и ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина в дозе 100 мг у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином, после 26 недель лечения доказано лучшее снижение показателя HbA_{1c} при применении препарата Виктоза в обеих дозах по сравнению с ситаглиптином (-1.24%, -1.5% по сравнению с -0.9%, p <0.0001). Значительно большее количество пациентов достигает показателя HbA_{1c} ниже 7% при применении препарата Виктоза по сравнению с ситаглиптином (43.7% и 56% по сравнению с 22%, p<0.0001). Снижение массы тела у пациентов, получавших препарат Виктоза, было значительно больше по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин (-2.9 кг и -3.4 кг в сравнении с -1 кг, p<0.0001). По сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, у пациентов, получавших препарат Виктоза, чаще отмечалась тошнота. Однако тошнота была преходящей. Частота случаев легкой гипогликемии незначительно отличалась при лечении препаратом Виктоза и ситаглиптином (0.178 и 0.161, в сравнении с 0.106 случая/пациента в год). Снижение показателя HbA_{1c} и преимущество препарата Виктоза по сравнению с ситаглиптином наблюдалось после 26-й недели лечения препаратом Виктоза (1.2 мг и 1.8 мг) и подтверждалось после 52-й недели лечения (-1.29% и -1.51% в сравнении с -0.88%, p<0.0001). Через 52 недели применения ситаглиптина пациенты были переведены на препарат Виктоза, что привело к дополнительному и статистически значимому снижению показателя HbA_{1c} на 78-й неделе лечения (0.24% и 0.45%, 95 CI: от 0.41 до 0.07 и от -0.67 до 0.23), но контрольная группа пациентов не была доступна.

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза (в дозе 1.8 мг) и эксенатида (в дозе 10 мкг 2 раза/сут) у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином и/или производными сульфонилмочевины, после 26 недель применения препарата Виктоза отмечено большее снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с эксенатидом (-1.12% в сравнении с -0.79%, p<0.0001). Значительно большее количество пациентов достигает показателя HbA_{1c} ниже 7% на терапии препаратом Виктоза по сравнению с эксенатидом (54.2% по сравнению с 43.4%, p=0.0015). Обе терапии показали среднюю потерю массы тела приблизительно 3 кг. Количество пациентов, сообщавших о тошноте, было ниже в группе пациентов, получавших препарат Виктоза, по сравнению с эксенатидом. Частота случаев легкой гипогликемии была значительно ниже в группе пациентов, получавших препарат Виктоза, по сравнению с эксенатидом (1.932 в сравнении с 2.6 случая/пациента в год, p=0.01). Через 26 недель применения эксенатида пациенты были переведены на препарат Виктоза, что привело к дополнительному снижению показателя HbA_{1c} на 40-й неделе лечения (-0.32%, p<0.0001), 13% пациентов удалось достичь показателя HbA_{1c} ниже 7%.

Терапия препаратом Виктоза в течение 52 недель улучшила инсулиночувствительность по сравнению с таковой у препаратов сульфонилмочевины, что было выявлено при помощи гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности HOMA-IR.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание лираглутида после п/к введения происходит медленно, время достижения C_{max} в плазме – 8-12 ч после введения дозы препарата. C_{max} лираглутида в плазме после п/к инъекции в однократной дозе 0.6 мг составляет 9.4 нмоль/л. При введении лираглутида в дозе 1.8 мг средний показатель его C_{ss} в плазме (AUC_{0-24}) достигает приблизительно 34 нмоль/л. Экспозиция лираглутида усиливается пропорционально введенной дозе. После введения лираглутида в однократной дозе внутрипопуляционный коэффициент вариации AUC составляет 11%. Абсолютная биодоступность лираглутида после п/к введения составляет приблизительно 55%.

Распределение

Кажущийся V_d лираглутида в тканях после п/к введения составляет 11-17 л. Средний V_d лираглутида после в/в введения составляет 0.07 л/кг. Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>98%).

Метаболизм

На протяжении 24 ч после введения здоровым добровольцам однократной дозы меченного радиоактивным изотопом [^{3}H]-лираглутида главным компонентом плазмы оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены два метаболита в плазме (≤9% и ≤5% от уровня общей радиоактивности в плазме крови). Лираглутид метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам, без привлечения какого-либо специфического органа в качестве пути выведения.

Выведение

После введения дозы [^{3}H]-лираглутида, неизмененный лираглутид не определялся в моче или кале. Лишь незначительная часть введенной радиоактивности в виде связанных с лираглутидом метаболитов (6% и 5% соответственно) выводилась почками или через кишечник. Радиоактивные вещества почками или через кишечник выводятся, в основном, в течение первых 6-8 дней после введения дозы препарата, и представляют собой три метаболита. Средний клиренс из организма после п/к введения лираглутида в однократной дозе составляет приблизительно 1.2 л/ч с элиминационным $T_{1/2}$ примерно 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев и анализ фармакокинетических данных, полученных в популяции пациентов (от 18 до 80 лет), свидетельствуют о том, что возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у пациентов женского и мужского пола, и данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что пол не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у субъектов белой, черной, азиатской и латиноамериканской расовых групп, свидетельствует о том, что этническая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных свидетельствует о том, что ИМТ не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Фармакокинетические свойства лираглутида исследовались в ходе клинического исследования однократной дозы препарата у субъектов с различной степенью печеночной недостаточности. В исследование были включены пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и печеночной недостаточностью тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Экспозиция лираглутида в группе пациентов с нарушениями функции печени была не выше, чем таковая в группе здоровых добровольцев, что указывает на то, что печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Фармакокинетика лираглутида изучалась у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании однократной дозы. В данное исследование были включены пациенты с различной степенью почечной недостаточности: от легкой (КК 50-80 мл/мин) до тяжелой (КК <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе. Почечная недостаточность не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Исследование препарата Виктоза у детей не проводилось.

Данные доклинического исследования безопасности

Результаты доклинических токсикологических исследований при введении повторных доз препарата, в т.ч. генотоксичности, показали, что применение лираглутида не создает угрозы для здоровья людей.

Опухоли С-клеток щитовидной железы крыс и мышей были выявлены в ходе двухлетних исследований канцерогенности лекарственного препарата на грызунах и не приводили к летальному исходу. Нетоксическая доза (NOAEL) у крыс не установлена. Появление подобных опухолей у обезьян, получавших терапию лираглутидом в течение 20 месяцев, не отмечалось. Результаты, полученные в ходе исследований на грызунах, связаны с тем, что грызуны проявляют особую чувствительность в отношении опосредуемого рецептором ГПП-1 не генотоксичного специфического механизма. Значимость полученных данных для человека является низкой, однако не может быть полностью исключена. Появления каких-либо других новообразований, связанных с проводимой терапией, не отмечалось.

В исследованиях на животных не выявлено прямого неблагоприятного эффекта препарата на фертильность, но отмечено незначительное увеличение частоты ранней эмбриональной смерти при лечении самой высокой дозой препарата. Введение препарата Виктоза крысам в середине периода беременности вызвало у них уменьшение массы тела матери и роста эмбриона с не изученным до конца эффектом на ребра, а в группе кроликов - отклонения в скелетной структуре. Рост новорожденных особей в группе крыс во время терапии препаратом Виктоза снизился, и это снижение устойчиво сохранялось в период после окончания грудного вскармливания в группе моделей, получавших высокие дозы лираглутида. Неизвестно, чем обусловлено такое снижение роста новорожденных особей крыс - снижением потребления ими материнского молока вследствие прямого влияния ГПП-1 либо недостаточной выработкой грудного молока материнскими особями крыс из-за снижения потребления ими калорий.

Показания к применению:

Препарат Виктоза показан у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля в качестве:

— монотерапии;

— комбинированной терапии с одним или несколькими пероральными гипогликемическими препаратами (с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами) у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии;

— комбинированной терапии с базальным инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза и метформином.

Относится к болезням:

- Гипогликемия
- Инсулинома
- Инсульт
- Сахарный диабет
- ТИА

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата;

— беременность;

— период грудного вскармливания.

Препарат не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом 1 типа; при диабетическом кетоацидозе.

Не рекомендуется применять у пациентов:

— с тяжелыми нарушениями функции почек;

— с нарушениями функции печени;

— с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA);

— с воспалительными заболеваниями кишечника;

— с парезом желудка;

— у детей младше 18 лет.

В связи с ограниченным опытом применения рекомендуется применять *с осторожностью* у пациентов с сердечной недостаточностью I-II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA), нарушениями функции почек средней степени тяжести, в возрасте 75 лет и старше.

Способ применения и дозы:

Препарат Виктоза используют 1 раз/сут в любое время, независимо от приема пищи, его можно вводить в виде п/к инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время. Препарат Виктоза нельзя использовать для в/в и в/м введения.

Дозы

Начальная доза препарата составляет 0.6 мг/сут. После применения препарата в течение минимум одной недели дозу следует увеличить до 1.2 мг. Есть данные о том, что у некоторых пациентов эффективность лечения возрастает при увеличении дозы препарата с 1.2 мг до 1.8 мг. С целью достижения наилучшего гликемического контроля у пациента и с учетом клинической эффективности дозу препарата Виктоза можно увеличить до 1.8 мг после применения его в дозе 1.2 мг в течение минимум одной недели. Применение препарата в ежедневной дозе выше 1.8 мг не рекомендуется.

Препарат Виктоза рекомендуется применять дополнительно к существующей терапии метформином или комбинированной терапии метформином с тиазолидиндионом. Терапию метформином и тиазолидиндионом можно продолжить в прежних дозах.

Препарат Виктоза рекомендуется добавлять к проводимой терапии производными сульфонилмочевины или к комбинированной терапии метформином с производными сульфонилмочевины. При добавлении препарата Виктоза к терапии производными сульфонилмочевины следует учитывать снижение дозы производных сульфонилмочевины с целью минимизации риска возникновения нежелательных гипогликемий.

Для коррекции дозы препарата Виктоза не требуется проведения самоконтроля глюкозы крови. Однако, в начале терапии препаратом Виктоза в комбинации с производными сульфонилмочевины, такой самоконтроль глюкозы крови может потребоваться для коррекции дозы производных сульфонилмочевины.

Не требуется подбора дозы в зависимости от возраста. Имеется ограниченный опыт применения препарата у **пациентов в возрасте 75 лет и старше**.

Не требуется подбора дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**. Имеется ограниченный опыт применения препарата у **пациентов с умеренной почечной недостаточностью**. В настоящее время применение препарата Виктоза у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.ч. у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности**, противопоказано.

В настоящее время имеется ограниченный опыт применения препарата Виктоза у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому противопоказано использовать его у **пациентов, страдающих печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени**.

Отсутствие данных по применению препарата Виктоза у **пациентов в возрасте до 18 лет** не позволяет рекомендовать его для лечения больных данной группы.

Руководство по использованию

Препарат Виктоза нельзя использовать, если он выглядит иначе, чем прозрачная и бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Препарат Виктоза нельзя использовать, если он подвергся замораживанию.

Препарат Виктоза можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм и толщиной до 32G. Шприц-ручка предназначена для использования в комбинации с одноразовыми инъекционными иглами НовоФайн или НовоТвист.

Инъекционные иглы не включены в упаковку.

Пациент должен быть проинформирован о том, что использованную иглу следует выбрасывать после каждой инъекции, а также о том, что нельзя хранить шприц-ручку с присоединенной иглой. Такая мера позволит предотвратить загрязнение, инфицирование и утечку препарата из шприц-ручки и гарантирует точность дозирования.

Побочное действие:

В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны ЖКТ: тошнота и диарея (зарегистрировано у >10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрировано у ≥1%, но ≤10% пациентов).

В начале терапии препаратом Виктоза указанные желудочно-кишечные побочные явления могут встречаться чаще, но по мере продолжения лечения реакции обычно уменьшаются в течение нескольких дней или недель. Побочные реакции в виде головной боли и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались относительно часто (1-10% пациентов). Кроме того, возможно развитие гипогликемических состояний, особенно при применении препарата Виктоза в сочетании с производными сульфонилмочевины (зарегистрировано у >10% пациентов). Тяжелые гипогликемии главным образом развиваются на фоне комбинированного применения препарата Виктоза с производными сульфонилмочевины.

О серьезных побочных эффектах сообщалось очень редко.

В таблице 1 приведены сведения о побочных эффектах, выявленных в ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований III фазы препарата Виктоза и при спонтанных (постмаркетинговых) сообщениях. Представлены побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных клинических исследований III фазы с частотой развития >5% при условии, что их частота была выше в группе пациентов, получавших препарат Виктоза, по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших препараты сравнения. Также включены побочные реакции с частотой развития ≥1%, при условии, что их частота была в 2 и более раз выше частоты побочных реакций в группах пациентов, получавших терапию препаратами сравнения.

Частота остальных спонтанных (постмаркетинговых) сообщений была рассчитана исходя из их встречаемости в ходе клинических исследований III фазы.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000).

Таблица 1. Побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы и спонтанных (постмаркетинговых) сообщений

Органы и системы/ побочные реакции	**Частота развития**	
	III фаза исследований	**Спонтанные сообщения**
Нарушения метаболизма и питания		
Гипогликемия	Часто	
Анорексия	Часто	
Снижение аппетита	Часто	
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Часто	
Нарушения со стороны ЖКТ		
Тошнота	Очень часто	
Диарея	Очень часто	
Рвота	Часто	
Диспепсия	Часто	
Боли в верхней части живота	Часто	
Запор	Часто	
Гастрит	Часто	
Метеоризм	Часто	
Вздутие живота	Часто	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Часто	
Отрыжка	Часто	
Панкреатит (включая острый панкреонекроз)		Очень редко
Нарушения иммунной системы		
Анафилактические реакции		Редко
Инфекции и инвазии		
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Недомогание		Нечасто
Реакции в месте введения	Часто	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Острая почечная недостаточность*		Нечасто
Нарушения функции почек*		Нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		
Обезвоживание*		Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Крапивница		Нечасто
Сыпь		Часто
Зуд		Нечасто
Нарушения со стороны сердца		
Увеличение ЧСС		Часто

n=2501 пациенты, получающие терапию препаратом Виктоза

*см. раздел "Особые указания"

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия

Большинство эпизодов подтвержденной гипогликемии, зарегистрированных в ходе клинических исследований, были легкими.

Во время клинических исследований при применении препарата Виктоза в виде монотерапии не отмечено случаев возникновения тяжелой гипогликемии. Тяжелые гипогликемии могут возникать нечасто и, главным образом, наблюдаются при применении препарата Виктоза в комбинации с производными сульфонилмочевины (0.02 случая/пациента в год). При применении препарата Виктоза в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами (не производными сульфонилмочевины) развитие гипогликемии наблюдалось очень редко (0.001 случаев/пациента в год).

В ходе терапии лираглутидом в дозе 1.8 мг в сочетании с инсулином детемир и метформином не было отмечено

случаев тяжелых гипогликемий. Частота случаев легкой гипогликемии составила 0.228 случая/пациента в год. В группах пациентов, получавших терапию лираглутидом 1.8 мг и метформином, частота случаев легкой гипогликемии составила 0.034 и 0.115 случая/пациента в год соответственно.

Побочные реакции со стороны ЖКТ

В большинстве случаев тошнота имела легкий или умеренный характер, была преходящей и редко приводила к отмене терапии.

20.7% пациентов, получавших препарат Виктоза в комбинации с метформином, перенесли минимум один эпизод тошноты, а 12.6% - по крайней мере, один эпизод диареи. При применении препарата Виктоза в комбинации с производными сульфонилмочевины у 9.1% пациентов отмечен минимум один эпизод тошноты, и у 7.9% - по крайней мере, по одному случаю развития диареи.

В ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований (26 недель или более) частота прекращения участия пациентов в исследовании из-за развития побочных эффектов составила 7.8% в группе пациентов, получавших препарат Виктоза, и 3.4% в группе пациентов, получавших препараты сравнения. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к отмене препарата Виктоза, были тошнота (2.8% пациентов) и рвота (1.5%).

У пациентов в возрасте старше 70 лет частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ при применении препарата Виктоза может быть выше.

При применении препарата Виктоза у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК ≤60-90 мл/мин) частота побочных реакций со стороны ЖКТ может быть выше.

Иммуногенность

Учитывая возможность иммуногенного влияния белковых и пептидных лекарственных препаратов, применение препарата Виктоза у пациентов может привести к образованию антител к лираглутиду. Образование антител отмечается в среднем у 8.6% пациентов. Образование антител не приводит к снижению эффективности препарата Виктоза.

Реакции в месте введения

В ходе долгосрочных (26 недель или более) контролируемых исследований приблизительно у 2% пациентов, получавших препарат Виктоза, отмечались реакции в месте введения препарата. Эти реакции носили, как правило, легкий характер.

Панкреатит

Сообщалось о нескольких случаях развития острого панкреатита (<0.2%) в ходе долгосрочных клинических исследований. Имеются сообщения о случаях развития панкреатита в пострегистрационном периоде. Частота развития панкреатита не отличается от таковой в данной популяции (пациенты с сахарным диабетом 2 типа). Данные, позволяющие подтвердить или опровергнуть причинно-следственную взаимосвязь развития панкреатита с применением препарата Виктоза, отсутствуют.

Побочные реакции со стороны щитовидной железы

Общая частота побочных реакций со стороны щитовидной железы во всех промежуточных и долгосрочных клинических исследованиях при применении лираглутида, плацебо и препаратов сравнения составляет 33.5; 30.0 и 21.7 случаев на 1000 пациенто-лет суммарного воздействия соответственно; а частота развития серьезных побочных реакций – соответственно 5.4; 2.1 и 1.2 случаев.

Наиболее частыми побочными эффектами со стороны щитовидной железы были новообразования щитовидной железы, повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови и зоб. Частота этих явлений на 1000 пациенто-лет воздействия составила 6.8; 10.9 и 5.4 случаев соответственно у пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 6.4; 10.7 и 2.1 случаев – у пациентов, получавших плацебо, и 2.4; 6.0 и 1.8 случаев – у пациентов, получавших препараты сравнения.

Аллергические реакции

В пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении аллергических реакций, таких как крапивница, сыпь и зуд.

В пострегистрационном периоде при применении препарата Виктоза описано несколько случаев анафилактических реакций, сопровождаемых такими симптомами как артериальная гипотензия, учащенное сердцебиение, одышка, отек.

Увеличение ЧСС

Сообщалось о случаях увеличения ЧСС при применении препарата Виктоза. В долгосрочных клинических исследованиях при применении препарата Виктоза среднее увеличение ЧСС от исходного уровня составило от 2 до 3 ударов/мин. Долгосрочные клинические последствия не были установлены.

Передозировка:

Симптомы: в ходе клинических исследований и постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях применения препарата Виктоза в дозах, до 40 раз превышающих среднюю рекомендуемую дозу (72 мг), что сопровождалось развитием тяжелой тошноты и рвоты. Случаев тяжелой гипогликемии не отмечалось. Все пациенты выздоровели полностью без осложнений.

Лечение: в случае передозировки препарата Виктоза рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватные данные по применению препарата Виктоза у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Препарат Виктоза нельзя использовать при беременности, вместо него рекомендуется проводить лечение инсулином. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию препаратом Виктоза необходимо немедленно прекратить.

Неизвестно, выделяется ли лираглутид с грудным молоком женщин. Исследования на животных показали, что проникновение лираглутида и метаболитов близкой структурной связи в грудное молоко является низким. Опыт применения препарата Виктоза у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vitro

Лираглутид показал очень низкую способность к лекарственному фармакокинетическому взаимодействию, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома P450, а также связыванием с белками плазмы.

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vivo

Небольшая задержка опорожнения желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов. У нескольких пациентов, получавших лечение препаратом Виктоза, отмечалось минимум по одному эпизоду острой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных лекарственных препаратов, которые используются одновременно с препаратом Виктоза.

Парацетамол

Однократное применение парацетамола в дозе 1000 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. C_{max} парацетамола в плазме снизилась на 31%, а среднее время достижения C_{max} в плазме крови увеличилось на 15 мин. При одновременном приеме лираглутида и парацетамола коррекции дозы последнего не требуется.

Аторвастатин

Однократное применение аторвастатина в дозе 40 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. Таким образом, на фоне приема препарата Виктоза коррекции дозы аторвастатина не требуется. C_{max} аторвастатина в плазме снизилась на 38%, а среднее значение времени достижения C_{max} в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 1 до 3 ч.

Гризеофульвин

Однократное применение гризеофульвина в дозе 500 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. C_{max} гризеофульвина возросла на 37%, в то время как среднее значение времени достижения C_{max} в плазме не изменилось. Коррекции дозы гризеофульвина и других лекарственных средств, имеющих низкую растворимость и высокую проницаемость, не требуется.

Дигоксин

При одновременном однократном введении дигоксина в дозе 1 мг и лираглутида отмечалось уменьшение AUC дигоксина на 16%; C_{max} дигоксина снизилась на 31%. Среднее значение времени достижения C_{max} дигоксина в плазме увеличилось с 1 до 1.5 ч. Исходя из полученных результатов, коррекция дозы дигоксина на фоне приема лираглутида

не требуется.

Лизиноприл

Однократное применение лизиноприла в дозе 20 мг на фоне применения лираглутида привело к уменьшению AUC лизиноприла на 15%; C_{max} лизиноприла снизилась на 27%. Среднее значение времени достижения C_{max} лизиноприла в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 6 до 8 ч.

Пероральные контрацептивы

C_{max} этинилэстрадиола и левоноргестрела после их однократного применения на фоне терапии лираглутидом снизилась на 12% и 13% соответственно. Применение обоих препаратов вместе с лираглутидом сопровождалось увеличением времени достижения C_{max} этих лекарственных средств на 1.5 часа. Клинически значимого эффекта на системную экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в организме лираглутид не оказывает. Таким образом, ожидаемый контрацептивный эффект обоих лекарственных средств на фоне терапии лираглутидом не изменяется.

Варфарин и другие производные кумарина

Исследования по взаимодействию не проводились. В начале лечения препаратом Виктоза у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется чаще проводить мониторинг МНО.

Инсулин

Не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лираглутида с инсулином детемир, при однократном применении инсулина детемир в дозе 0.5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1.8 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Фармацевтическая несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Виктоза, могут вызвать деградацию лираглутида. Препарат Виктоза нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в т.ч. с инфузионными растворами.

Особые указания и меры предосторожности:

Применение препарата Виктоза противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза не заменяет инсулин.

Назначение лираглутида у пациентов, уже получающих инсулин, не изучалось.

Опыт применения препарата Виктоза у пациентов с сердечной недостаточностью I-II функциональных классов в соответствии с функциональной классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA ограничен. Отсутствует опыт применения препарата Виктоза у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов в соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA.

Опыт применения препарата Виктоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен, поэтому применение препарата в данных группах пациентов противопоказано. Применение препарата Виктоза ассоциируется с развитием преходящих побочных реакций со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота и диарея.

Применение других агонистов ГПП-1 ассоциировалось с риском развития панкреатита. Сообщалось о нескольких случаях острого панкреатита. Пациенты должны быть информированы о характерных симптомах острого панкреатита: постоянные сильные боли в области живота. При подозрении на панкреатит терапия препаратом Виктоза и другими потенциально опасными лекарственными средствами должна быть немедленно прекращена.

В ходе клинических исследований препарата Виктоза у отдельных пациентов (в частности, у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы) сообщалось о побочных явлениях со стороны щитовидной железы, включая повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови, зоб и новообразования щитовидной железы.

В ходе проведения клинических исследований сообщалось о появлении признаков и симптомов дегидратации и почечной недостаточности у пациентов, принимавших препарат Виктоза. Пациенты, получающие препарат Виктоза должны быть предупреждены о возможном риске обезвоживания в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения ими мер предосторожности, чтобы избежать развития гиповолемии.

Пациенты, получающие препарат Виктоза в комбинации с производными сульфонилмочевины, имеют повышенный риск развития гипогликемии. Риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производных сульфонилмочевины.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований о влиянии препарата Виктоза на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Маловероятно, что лираглутид может влиять на способность управления транспортными средствами или работу с механизмами.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития у них гипогликемии во время управления транспортными средствами и при работе с механизмами, особенно при применении препарата Виктоза в комбинации с производными сульфонилмочевины.

При нарушениях функции почек

Не требуется подбора дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**. Имеется ограниченный опыт применения препарата у **пациентов с умеренной почечной недостаточностью**. В настоящее время применение препарата Виктоза у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.ч. у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности**, противопоказано.

При нарушениях функции печени

В настоящее время имеется ограниченный опыт применения препарата Виктоза у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому противопоказано использовать его у **пациентов, страдающих печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени**.

Применение в пожилом возрасте

В связи с ограниченным опытом применения рекомендуется применять *с осторожностью* у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Применение в детском возрасте

Отсутствие данных по применению препарата Виктоза у **пациентов в возрасте до 18 лет** не позволяет рекомендовать его для лечения больных данной группы.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 2° до 8°С (в холодильнике); не замораживать. Срок годности - 30 мес. Не использовать по истечении срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Шприц-ручку, находящуюся в использовании, следует использовать в течение 1 месяца. Хранить при температуре не выше 30°С или от 2° до 8°С (в холодильнике); не замораживать. Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Viktoza