

## Виктоза



### Код АТХ:

- [A10BX07](#)

### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Лираглутид](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>

[PLS VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

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

	<b>1 мл</b>	<b>1 шприц-ручка</b>
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 цитокinov 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 (НОМА-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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> по сравнению с этим же показателем у пациентов, получавших терапию глимепиридом. При этом отмеченное снижение HbA<sub>1c</sub> ниже 7% сохранялось на протяжении 12 месяцев.

У пациентов с HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>*

На фоне монотерапии препаратом Виктоза в течение 52-недельного исследования число пациентов, достигших показателя HbA<sub>1c</sub> <7%, статистически значимо выросло ( $p \leq 0.0007$ ) 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<sub>1c</sub>  $\leq 6.5\%$ , статистически значимо выросло ( $p \leq 0.0001$ ) 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<sub>1c</sub> (<7% и  $\leq 6.5\%$ ), было значительно выше при терапии инсулин детемир+лираглутид 1.8 мг+метформин, по сравнению с терапией лираглутид 1.8 мг+метформин ( $p \leq 0.0001/p = 0.0016$ ).

В ходе 26-недельного исследования комбинированного применения препарата Виктоза удалось достичь показателя HbA<sub>1c</sub> <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 АТР 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> по сравнению с эксенатидом (-1.12% в сравнении с -0.79%, p<0.0001). Значительно большее количество пациентов достигает показателя HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> на 40-й неделе лечения (-0.32%, p<0.0001), 13% пациентов удалось достичь показателя HbA<sub>1c</sub> 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<sub>max</sub> в плазме – 8-12 ч после введения дозы препарата. C<sub>max</sub> 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<sub>ss</sub> в плазме (AUC<sub>0-24</sub>) 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<sub>d</sub> лираглутида в тканях после п/к введения составляет 11-17 л. Средний V<sub>d</sub> 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 [<sup>3</sup>H]-лираглутида главным компонентом плазмы оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены два метаболита в плазме ( $\leq 9\%$  и  $\leq 5\%$  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 [<sup>3</sup>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 метформинном или комбинированной терапии метформинном с тиазолидиндионом. Терапию метформинном и тиазолидиндионом можно продолжить в прежних дозах.

Препарат Виктоза рекомендуется добавлять к проводимой терапии производными сульфонилмочевины или к комбинированной терапии метформинном 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 ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$  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
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Гипогликемия	Часто	
Анорексия	Часто	
Снижение аппетита	Часто	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль	Часто	
<i>Нарушения со стороны ЖКТ</i>		
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
<i>Нарушения иммунной системы</i>		
Анафилактические реакции		Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>		
Недомогание		Нечасто
Реакции в месте введения	Часто	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Острая почечная недостаточность*		Нечасто
Нарушения функции почек*		Нечасто
<i>Нарушения обмена веществ и питания</i>		
Обезвоживание*		Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Крапивница		Нечасто
Сыпь		Часто
Зуд		Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
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  $\leq$ 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°C (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°C или от 2° до 8°C (в холодильнике); не замораживать. Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Viktoza>