МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ликсумия®

Регистрационный номер: ЛП-002737-02.12.2014.

Торговое наименование: Ликсумия®.

Международное непатентованное наименование: ликсисенатид.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав

Компоненты	Раствор 0,05 мг/мл (10 мкг/доза)		Раствор 0,1 мг/мл (20 мкг/доза)	
	Содержание в 1 мл	Содержание в 1 дозе	Содержание в 1 мл	Содержание в 1 дозе
Действующее вещество				
Ликсисенатид	0,05 мг	0,01 мг	0,1 мг	0,02 мг
Вспомогательные вещества				
Глицерол 85 %	18,0 мг	3,6 мг	18,0 мг	3,6 мг
Натрия ацетата тригидрат	3,5 мг	0,70 мг	3,5 мг	0,70 мг
Метионин	3,0 мг	0,60 мг	3,0 мг	0,60 мг
Метакрезол	2,7 мг	0,54 мг	2,7 мг	0,54 мг
1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 4,5	до pH 4,5	до pH 4,5	до pH 4,5
Вода для инъекций	до 1 мл	до 0,2 мл	до 1,0 мл	до 0,2 мл

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист.

122242

Код АТХ: A10BJ03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ликсисенатид является сильным и селективным агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида - 1 (ГПП-1). Рецептор ГПП-1 является мишенью для нативного ГПП-1, эндогенного гормона внутренней секреции, который потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Действие ликсисенатида связано с его специфическим взаимодействием с рецепторами ГПП-1, приводящим к увеличению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина прекращается, что уменьшает риск развития гипогликемии. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию глюкагона, однако при этом сохраняется защитная реакция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию.

Ликсисенатид замедляет опорожнение желудка, уменьшая за счет этого скорость повышения концентрации глюкозы в крови после приема пищи. Влияние на опорожнение желудка может также способствовать снижению массы тела.

Фармакодинамические эффекты

При введении 1 раз в сутки пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) ликсисенатид улучшает гликемический контроль за счет быстро развивающегося после его введения и продолжительного снижения концентрации глюкозы в крови после еды и натощак.

Этот эффект ликсисенатида на концентрацию глюкозы в крови после еды был подтвержден в 4-недельном исследовании, в котором проводилось сравнение применения ликсисенатида в комбинации с метформином с применением лираглутида 1,8 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином. Ликсисенатид в дозе 20 мкг 1 раз в сутки продемонстрировал большее снижение площади под кривой концентрации глюкозы в крови после стандартного приема пищи (стандартный плотный завтрак), по сравнению с применением лираглутида 1,8 мг 1 раз в сутки. Эти наблюдения также подтвердились в 8-недельном исследовании, в котором проводилось сравнение применения ликсисенатида с применением лираглутида, при введении перед завтраком, в комбинации с инсулином гларгин в сочетании или без сочетания с метформином. В этом исследовании уменьшение по сравнению с исходным значением $AUC_{0:30-4-30ч}$ концентрации глюкозы в крови после пробы со стандартной пищевой нагрузкой (стандартный плотный завтрак) составляло: в

группе ликсисенатида -13,33 ч*ммоль/л (-240,15 ч*мг/дл), в группе лираглутида в дозе 1,2 мг -7,32 ч*ммоль/л (-131,82 ч*мг/дл) и в группе лираглутида в дозе 1,8 мг -8,72 ч*ммоль/л (-157 ч*мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние ликсисенатида на гликемический контроль было изучено в 6-ти рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях и одном рандомизированном, открытом, контролируемом активным препаратом (эксенатидом) исследовании, в которые, в общей сложности, было включено 3825 пациентов с СД2 (ликсисенатид применялся у 2445 пациентов (48,2 % мужчин и 51,8 % женщин).

Влияние на гликемический контроль

При применении ликсисенатида отмечено бóльшее, по сравнению с плацебо, снижение показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (независимо от сопутствующего лечения). Кроме этого, ликсисенатид при однократном введении в течение суток показал не меньшее снижение показателя HbA_{1c}, чем эксенатид при двукратном введении в течение суток.

Добавление ликсисенатида к лечению пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП)

Ликсисенатид в сочетании с метформином, производным сульфонилмочевины или с комбинацией этих препаратов в конце 24-недельного периода лечения, по сравнению с плацебо, показал клинически и статистически значимое снижение показателя HbA_{1c}, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды (проба со стандартной пищевой нагрузкой).

- *Добавление ликсисенатида к монотерапии метформином*

В плацебо-контролируемых исследованиях добавление ликсисенатида к метформину приводило к снижению показателя HbA_{1c} на 0,83 % и снижению такового на 0,42 % при добавлении плацебо.

В открытом 24-недельном исследовании, проведенном у пациентов с СД2 с давностью диагноза не менее 1 года и недостаточно контролируемым приемом метформина в монотерапии, было показано, что ликсисенатид, вводимый в пределах одного часа перед основным для пациента приемом пищи (завтрака, обеда или ужина), был не менее эффективным в отношении снижения показателя HbA_{1c}, чем ликсисенатид, вводимый перед завтраком.

- *Добавление ликсисенатида к лечению одним из ПГПП группы сульфонилмочевины в монотерапии и в сочетании с метформином*

122242

Добавление ликсисенатида к лечению одним из ПГПП группы сульфонилмочевины в монотерапии и в сочетании с метформином приводило к снижению показателя HbA_{1c} на 0,85 % по сравнению с таковым при добавлении плацебо, составляющим -0,10 %.

Добавление ликсисенатида к комбинированной терапии, включающей базальный инсулин

Ликсисенатид при его совместном применении с базальным инсулином в монотерапии, или с комбинацией базального инсулина с метформином, или с комбинацией базального инсулина с производным сульфонилмочевины вызывал статистически значимое снижение показателя HbA_{1c} и концентрации глюкозы через 2 ч после стандартного приема пищи по сравнению с плацебо. При добавлении ликсисенатида к лечению базальным инсулином в монотерапии или в комбинации с метформином наблюдалось снижение показателя HbA_{1c} на 0,74 % против -0,38 % при добавлении плацебо, а при добавлении ликсисенатида к лечению базальным инсулином в монотерапии или в комбинации с производным сульфонилмочевины наблюдалось снижение показателя HbA_{1c} на 0,77 % против -0,11 % при добавлении плацебо.

Влияние на концентрацию глюкозы в плазме крови натощак

В плацебо-контролируемых исследованиях средние значения снижения концентрации глюкозы в плазме крови натощак, достигаемого при лечении ликсисенатидом к концу 24-недельного периода лечения, находились в диапазоне от -0,42 ммоль/л до -1,19 ммоль/л.

Влияние на постпрандиальную (после приема пищи) концентрацию глюкозы в крови

Лечение ликсисенатидом, независимо от сопутствующей терапии, приводило к статистически превосходящему эффект плацебо снижению 2-часовой постпрандиальной (определяемой через 2 ч после стандартного приема пищи) концентрации глюкозы в крови. К концу 24-недельного периода лечения во всех исследованиях, в которых проводилось определение постпрандиальной концентрации глюкозы в крови, это снижение 2-часовой постпрандиальной концентрации глюкозы в крови находилось в диапазоне от -4,51 ммоль/л до -7,96 ммоль/л (по сравнению со значениями 2-часовой постпрандиальной концентрации глюкозы в крови до применения ликсисенатида).

Влияние на массу тела

Во всех контролируемых исследованиях лечение ликсисенатидом в комбинации с метформином, базальным инсулином и/или производным сульфонилмочевины к концу основного 24-недельного периода лечения приводило к среднему снижению массы тела до -2,96 кг, которое сохранялось в долгосрочных исследованиях до 2-х лет.

Влияние на функцию бета-клеток поджелудочной железы

Ликсисенатид улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, определяемую с помощью гомеостатической модели для оценки функции бета-клеток (HOMA-β).

П 22242

Влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС)

В плацебо контролируемых клинических исследованиях III фазы не наблюдалось увеличения средних значений ЧСС.

Влияние на артериальное давление (АД)

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы наблюдалось снижение средних значений систолического и диастолического АД на 2,1 мм рт. ст. и на 1,5 мм рт. ст., соответственно.

Исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов

В двойном-слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом многонациональном клиническом исследовании ELIXA (n=6068) проводилась оценка сердечно-сосудистых исходов во время лечения ликсисенатидом в дозе 20 мкг в сутки (после начальной дозы 10 мкг в сутки в течение 2-х недель лечения) или плацебо пациентов с СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом.

Было показано, что при обоих видах лечения (ликсисенатидом и плацебо) не наблюдалось достоверных различий в частоте сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и в частоте проведения реваскуляризации коронарных артерий.

Фармакокинетика

Абсорбция

После подкожного введения (п/к) ликсисенатида пациентам с СД2 скорость его абсорбции является высокой и не зависит от введенной дозы. Независимо от дозы и того, вводился ли ликсисенатид однократно или ежедневно многократно, у пациентов с СД2 медиана времени достижения максимальной концентрации ликсисенатида в крови (T_{max}) составляет 1-3,5 ч. Отсутствуют клинически значимые различия в скорости абсорбции ликсисенатида, когда он вводится п/к в область живота, область бедра или область плеча.

Распределение

Ликсисенатид в умеренной степени связывается с белками плазмы (55%). Кажущийся объем распределения после п/к введения ликсисенатида составляет 100 л.

Независимо от вводимой дозы, объем распределения после п/к введения ликсисенатида у пациентов с СД2 составляет 90-140 л после однократного введения и 90-120 л при повторном введении (в состоянии достижения равновесной концентрации ликсисенатида в крови).

122242

Метаболизм

Как пептид, ликсисенатид выводится с помощью гломерулярной фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и метаболической деградацией, приводящей к образованию более мелких пептидов и аминокислот, которые повторно вовлекаются в белковый обмен.

Выведение

После введения многократной дозы у пациентов с СД2 средний конечный период полувыведения (T1/2) составлял примерно 3 часа, среднее значение клиренса – около 35 л/ч.

Фармакокинетика в особых клинических группах пациентов

Пол

По данным анализа популяционных фармакокинетических данных половая принадлежность не влияет на фармакокинетику ликсисенатида.

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику ликсисенатида. В фармакокинетическом исследовании у пожилых людей в возрасте от 65 лет до ≥ 75 лет без СД2 в сравнении со здоровыми добровольцами в возрасте от 18 лет до 45 лет, введение ликсисенатида в дозе 20 мкг приводило к увеличению среднего значения площади под кривыми «концентрация-время» (AUC) на 29%, что было связано, вероятно, со снижением функции почек в старшей возрастной группе.

Этническая принадлежность

По данным фармакокинетических исследований, проведенных у лиц европеоидной расы, японцев и китайцев, этническая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику ликсисенатида.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Так как ликсисенатид выводится, главным образом, почками, не проводилось никаких фармакокинетических исследований у пациентов с острым или хроническим нарушением функции печени. Не ожидается, что нарушение функции печени способно повлиять на фармакокинетику ликсисенатида.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] 60-90 мл/мин), средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) и тяжелой степени (КК 15-30 мл/мин) AUC была увеличена на 46%, 51 и 87% соответственно).

122242

Масса тела

Масса тела не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ликсисенатида.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых для достижения гликемического контроля в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами и/или базальным инсулином, когда проводимая гипогликемическая терапия этими препаратами в сочетании с диетотерапией и физическими нагрузками не обеспечивает адекватного гликемического контроля:

- препарат Ликсумия® показан в комбинации со пероральными гипогликемическими препаратами: метформином, производным сульфонилмочевины или комбинацией этих лекарственных препаратов;
- препарат Ликсумия® показан в комбинации с базальным инсулином: в монотерапии, в комбинации с метформином или с производным сульфонилмочевины.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ликсисенатиду и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Дети и подростки до 18 лет.

С осторожностью

- При панкреатите в анамнезе.
- У пациентов, принимающих пероральные препараты, требующие быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), тщательного клинического контроля или имеющих узкий терапевтический индекс.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных клинических данных о применении ликсисенатида у беременных нет. Исследования, проведенные у животных, продемонстрировали эмбрио- и фетотоксическое действие. Потенциальный риск применения препарата Ликсумия® во время беременности у человека неизвестен. Применение препарата Ликсумия® во время беременности

122242

противопоказано. При планировании или наступлении беременности применение препарата Ликсумия® следует прекратить и перевести пациентку на инсулинотерапию.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли ликсисенатид в грудное молоко. Применение препарата Ликсумия® в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Дозы

Начальная доза составляет 10 мкг препарата Ликсумия® 1 раз в сутки в течение 14 дней. Затем доза препарата Ликсумия® должна быть увеличена до 20 мкг 1 раз в сутки. Эта доза является поддерживающей.

Когда препарат Ликсумия® добавляется к уже проводимой терапии метформином, прием метформина может быть продолжен без изменения его дозы.

При добавлении препарата Ликсумия® к предшествующей терапии СД2 производным сульфонилмочевины или базальным инсулином, с целью снижения риска развития гипогликемии, рекомендуется рассмотреть вопрос о снижении дозы производного сульфонилмочевины или базального инсулина. В связи с повышенным риском развития гипогликемии, применять препарат Ликсумия® в сочетании с комбинацией базального инсулина и производного сульфонилмочевины не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата Ликсумия® не требует специального мониторинга концентрации глюкозы в крови. Однако при применении его в комбинации с производным сульфонилмочевины или базальным инсулином может потребоваться мониторинг концентрации глюкозы в крови или самоконтроль (контроль самим пациентом) концентрации глюкозы в крови для коррекции дозы производного сульфонилмочевины или базального инсулина.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Дети и подростки моложе 18 лет

В настоящее время безопасность и эффективность применения препарата Ликсумия® у пациентов моложе 18 лет не изучена.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста пациента.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью.

122242

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 60-90 мл/мин) и почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин).

Отсутствует терапевтический опыт применения препарата Ликсумия® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) или с терминальной стадией почечной недостаточности, в связи с чем применение препарата Ликсумия® у этой группы пациентов противопоказано.

Способ применения

Препарат Ликсумия® вводится 1 раз в сутки в пределах 1 ч до любого в течение дня приема пищи. Предпочтительно, чтобы эта прандиальная инъекция препарата Ликсумия® проводилась каждый день перед одним и тем же приемом пищи, наиболее подходящим для пациента.

В случае пропуска введения очередной дозы, ее следует ввести в пределах 1 ч до следующего приема пищи.

Препарат Ликсумия® вводится п/к в область бедра, брюшной стенки или плеча. Препарат Ликсумия® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно.

До использования шприц-ручка Ликсумия® должна храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в своей упаковке для того, чтобы защитить ее от воздействия света.

После первого использования шприц-ручка Ликсумия® должна храниться при температуре не выше 30 °С. После каждого использования шприц-ручку Ликсумия® следует закрывать колпачком для того, чтобы защитить ее от воздействия света. Шприц-ручку Ликсумия® не следует хранить с присоединенной иглой. Не использовать шприц-ручку Ликсумия®, если она была заморожена.

Шприц-ручка Ликсумия® подлежит утилизации через 14 дней.

Более подробную информацию по проведению инъекций с помощью шприц-ручки Ликсумия® см. ниже в разделе «Описание шприц-ручек Ликсумия® и инструкция по их использованию».

Побочное действие

В 8 крупных плацебо- или активно-контролируемых клинических исследованиях III фазы препарата Ликсумия® более 2600 пациентов получали ликсисенатид в виде монотерапии или в сочетании с метформином, производным сульфонилмочевины (в сочетании с метформином или без него), или базальным инсулином (в сочетании с метформином или без него), или в сочетании с производным сульфонилмочевины или без него.

122242

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в клинических исследованиях были тошнота, рвота и диарея. Эти НР, в основном были, легкой степени и преходящими. Кроме того, частыми НР были гипогликемия (при применении ликсисенатида в сочестании с производным сульфонилмочевины и/или базальным инсулином) и головная боль. Аллергические реакции были зарегистрированы у 0,4% пациентов, получавших препарат Ликсумия®.

Ниже представлены НР, сообщения о которых поступали из плацебо-контролируемых и контролируемых активным препаратом клинических исследований III фазы, которые за весь период лечения (включая период, превышающий основной 24-недельный период лечения в исследованиях, в которых лечение проводилось в общей сложности ≥ 76 недель) возникали с частотой > 5 % (если их частота была выше у пациентов, принимавших препарат Ликсумия®, по сравнению с пациентами, принимавшими все другие препараты сравнения, включая плацебо); а также с частотой ≥ 1 % у пациентов в группе препарата Ликсумия®, если их частота более чем в 2 раза превышала частоту возникновения этой НР у пациентов, получавших любой из препаратов сравнения (включая плацебо).

Возможные НР при применении ликсисенатитда распределены по системно-органным класам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100).

Системно-органный класс	**Частота возникновения**		
	Очень частые	**Частые**	**Нечастые**
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грипп Инфекция верхних дыхательных путей Цистит Вирусная инфекция	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или базальным инсулином)	Гипогликемия (при применении в комбинации с метформином)	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Сонливость	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Диарея	Диспепсия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Зуд в месте инъекции	

122242

Гипогликемия

У пациентов, получающих препарат Ликсумия® в монотерапии или в комбинации с метформином, гипогликемия с клиническими проявлениями развивалась часто, частота ее была сопоставимой с таковой в группе плацебо в течение всего периода терапии.

У пациентов, получавшим препарат Ликсумия® в сочетании с производным сульфонилмочевины или базальным инсулином, гипогликемия с клинической симптоматикой регистрировалась очень часто.

Во время всего периода лечения препаратом Ликсумия® частота возникновения протекающей с клинической симптоматикой гипогликемии была незначительно выше, чем при применении плацебо, когда препарат Ликсумия® применялся в комбинации:

- с производным сульфонилмочевины и метформином,
- с монотерапией базальным инсулином,
- с комбинацией базального инсулина и метформина.

В течение всего периода терапии, когда препарат Ликсумия® применялся в сочетании с монотерапией производным сульфонилмочевины, гипогликемия с клиническими проявлениями возникала у 22,7 % пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия®, и у 15,2 % у пациентов, получавших плацебо. Когда препарат Ликсумия® применялся в тройной комбинации с производным сульфонилмочевины и базальным инсулином, гипогликемия с клиническими проявлениями возникала у 47,2 % пациентов, получавших лечение ликсисенатидом, и у 21,6 % пациентов, получавших плацебо.

В целом, за весь период терапии ликсисенатидом в контролируемых клинических исследованиях III фазы частота возникновения гипогликемии тяжелой степени с клиническими проявлениями регистрировалась нечасто (у 0,4 % у пациентов, получавших препарат Ликсумия®, и у 0,2 % у пациентов, получавших плацебо).

Нарушения со стороны ЖКТ

Тошнота и рвота были наиболее часто встречающимися НР, о которых сообщалось в течение основного 24-недельного периода лечения. Частота возникновения тошноты была выше у пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия® (26,1 %), чем у пациентов, получавших плацебо (6,2 %). Частота возникновения рвоты также была выше у пациентов, получавших лечение препаратом Ликсумия® (10,5 %), чем у пациентов, получавших плацебо (1,8 %). Эти НР были, главным образом, легкой степени и преходящими и возникали в течение первых 3-х недель после начала лечения. В течение последующих недель они постепенно уменьшались.

122242

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения в течение 24-недельного периода лечения наблюдались у 3,9 % пациентов, получавших препарат Ликсумия®, в то время как у пациентов, получавших плацебо, они наблюдались с частотой 1,4 %. Большинство реакций были легкой степени по интенсивности и обычно не приводили к прекращению лечения.

Иммуногенность

В связи с потенциально иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих белки или пептиды, после лечения препаратом Ликсумия® у пациентов возможно образование антител к ликсисенатиду. В конце 24-недельного периода лечения в плацебо-контролируемых исследованиях у 69,4 % пациентов, получавших лечение ликсисенатидом, имелись положительные результаты исследования на наличие антител к ликсисенатиду. Однако изменение показателя HbA_{1c}, по сравнению с таковым до применения ликсисенатида, было таковым, вне зависимости от положительного или отрицательного результата анализа на наличие антител к ликсисенатиду. Из получавших лечение ликсисенатидом пациентов, у которых определялся показатель HbA_{1c}, у 79,3 % имелся отрицательный результат анализа на наличие антител к ликсисенатиду или титр антител к ликсисенатиду был ниже нижней границы возможности его количественного определения, а у остальных 20,7 % пациентов имелись количественно определяемые титры антител к ликсисенатиду.

Не наблюдалось каких-либо различий в общем профиле безопасности у пациентов в зависимости от статуса антител к ликсисенатиду, за исключением увеличения частоты реакций в месте введения у антитело-позитивных пациентов. Большинство реакций в месте введения были легкой степени, независимо от наличия или отсутствия антител к ликсисенатиду.

Отсутствовала перекрестная иммунологическая реактивность с нативным глюкагоном или эндогенным ГПП-1.

Аллергические реакции

Аллергические реакции, возможно связанные с применением ликсисенатида (такие как анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивница) в течение основного 24-недельного периода лечения, наблюдались у 0,4 % пациентов, получавших препарат Ликсумия®, по сравнению с менее чем 0,1 % пациентов в группе плацебо.

Преждевременное прекращение применения препарата

Частота прекращения лечения препаратом из-за возникновения НР составляла 7,4 % в группе препарата Ликсумия® и 3,2 % в группе плацебо. Наиболее частыми НР,

122241

приводящими к отмене лечения в группе препарата Ликсумия®, были тошнота (3,1 %) и рвота (1,2 %).

Передозировка

Симптомы передозировки

Во время 13-недельного клинического исследования пациентам с СД2 вводились дозы ликсисенатида до 30 мкг 2 раза в сутки. Наблюдалось увеличение НР со стороны ЖКТ.

Лечение

В случае передозировки, в зависимости от клинических проявлений и симптомов у пациента, следует проводить симптоматическую терапию, а доза препарата Ликсумия® должна быть снижена до предписанной дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ликсисенатид является пептидом и не метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома Р450. В *in vitro* исследованиях, проведенных у человека, ликсисенатид не нарушал активности протестированных изоферментов цитохрома Р450 или транспортеров.

Пациенты, получающие лекарственные препараты с узким терапевтическим индексом или лекарственные препараты, требующие тщательного клинического контроля, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением, особенно в начале терапии ликсисенатидом.

Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может повлиять на скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Пациентам, принимающих перорально лекарственные препараты, эффективность которых особенно зависит от пороговых концентраций, такие как антибиотики, следует рекомендовать принимать эти препараты, как минимум, за 1 ч до или через 4 ч после введения ликсисенатида. Гастрорезистентные препараты, подверженные разрушению в кислой среде желудка, следует принимать за 1 ч до или через 4 ч после инъекции ликсисенатида.

Парацетамол

После однократного приема парацетамола в дозе 1000 мг, AUC и T1/2 парацетамола не изменялись, независимо от времени его приема (до или после инъекции ликсисенатида). При приеме через 1 ч или 4 ч после инъекции 10 мкг ликсисенатида C_{max} парацетамола снижалась на 29 % и 31 %, соответственно, а медиана T_{max} увеличивалось на 4,5 ч и 2 ч, соответственно. Исходя из этих данных, не требуется коррекции дозы парацетамола при его применении совместно с ликсисенатидом, однако следует принимать это во внимание, когда требуется быстрое начало действия парацетамола.

122242

Пероральные контрацептивные лекарственные средства

После однократного приема внутрь перорального контрацептивного лекарственного препарата (этинилэстрадиол 0,03 мг/левоноргестрел 0,15 мг) за 1 ч до или спустя 11 ч после п/к инъекции ликсисенатида C_{max}, AUC, T1/2 и T_{max} этинилэстрадиола и левоноргестрела не изменялись. Прием внутрь этинилэстрадиола и левоноргестрела через 1 ч или 4 ч после п/к инъекции ликсисенатида не оказывал влияния на их AUC и T1/2, в то время как C_{max} этинилэстрадиола снижалась на 52 % (при приеме через 1 ч) и 39 % (при приеме через 4 ч), а C_{max} левоногестрела снижалась на 46 % (при приеме через 1 ч) и 20 % (при приеме через 4 ч), а также медиана T_{max} увеличивалась на 2-4 ч.

Снижение C_{max} имеет ограниченное клиническое значение, и не требуется коррекции дозы пероральных контрацептивных препаратов.

Аторвастатин

При одновременном применении утром ликсисенатида и аторвастатина в дозе 40 мг системная экспозиция аторвастатина не изменялась, его C_{max} незначительно снижалась, а T_{max} увеличивалось на 1,5-4 ч.

Если аторвастатин принимался вечером, а ликсисенатад утром, то не наблюдалось увеличения T_{max}, но AUC и C_{max} увеличивались на 27 % и 66 %, соответственно.

Эти изменения не были клинически значимыми, и поэтому не требуется коррекции дозы аторвастатина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Варфарин

После одновременного применения варфарина 25 мг и ликсисенатида не наблюдалось влияния на AUC или МНО (международное нормализованное отношение), в то время как T_{max} увеличивалось до 7 ч.

Исходя из этих даных, не требуется коррекции дозы варфарина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Дигоксин

После одновременного применения ликсисенатида и дигоксина в дозе 0,25 мг AUC дигоксина не изменялась, T_{max} увеличивалось на 1,5 ч и C_{max} уменьшалось на 26 %.

Исходя из этих данных, не требуется коррекции дозы дигоксина при его совместном применении с ликсисенатидом.

Рамиприл

После одновременного применения ликсисенатида и рамиприла в дозе 5 мг в течение 7 дней AUC рамиприла увеличивалась на 21 %, в то время как C_{max} снижалась на 63 %. AUC и C_{max} активного метаболита (рамиприлата) не изменялись. T_{max} рамиприла и рамиприлата увеличивалось приблизительно на 2,5 ч.

Исходя из этих данных, не требуется коррекции дозы рамиприла при его совместном применении с ликсисенатидом.

Особые указания

Применение при сахарном диабете 1 типа

Отсутствует терапевтический опыт применения ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, и его применение у таких пациентов противопоказано. Применение ликсисенатида при диабетическом кетоацидозе противопоказано.

Риск панкреатита

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 ассоциировалось с риском развития острого панкреатита. Характерным симптомом острого панкреатита являются длительно сохраняющиеся сильные боли в животе. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить лечение ликсисенатидом; при подтверждении диагноза острого панкреатита возобновлять лечение ликсисенатидом нельзя. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Применение при тяжелом гастропарезе

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 может ассоциироваться с НР со стороны ЖКТ. Применение ликсисенатида у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, включая гастропарез, до настоящего времени не изучалось, и поэтому у таких пациентов применение ликсисенатида противопоказано.

Риск развития гипогликемии

При добавлении ликсисенатида к предшествующей терапии СД2 производным сульфонилмочевины или базальным инсулином, с целью снижения риска развития гипогликемии, рекомендуется рассмотреть вопрос о снижении дозы производного сульфонилмочевины или базального инсулина. В связи с повышенным риском развития гипогликемии, применять ликсисенатид в сочетании с комбинацией базального инсулина и производного сульфонилмочевины не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Дегидратация

Пациенты, получающие терапию ликсисенатидом, должны быть проинформированы о потенциальном риске дегидратации в связи с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, а также о необходимости соблюдения мер, направленных на профилактику развития обезвоживания.

Вспомогательные вещества

В состав препарата Ликсумия® входит метакрезол, который может быть причиной развития аллергических реакций.

122242

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Применение ликсисенатида не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При применении ликсисенатида в комбинации с производным сульфонилмочевины или базальным инсулином пациенты должны быть информированы о необходимости соблюдения мер предосторожности для предупреждения возникновения гипогликемии во время управления транспортными средствами или при занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 0,1 мг/мл (20 мкг/доза).

По 3 мл препарата в картридж из бесцветного стекла (тип I). Картридж укупорен с одной стороны пробкой (ламинат из синтетической изопреновой резины и бромбутиловой резины), обжатой алюминиевым колпачком, с другой стороны закрыт притертым поршнем из бромбутиловой резины. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку.

Для раствора 0,05 мг/мл (10 мкг/доза): по 1 шприц-ручке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, снабженную фиксатором.

Для раствора 0,1 мг/мл (20 мкг/доза): по 1, 2 или 6 шприц-ручек вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, снабженную фиксатором.

Комплект: по 1 шприц-ручке с раствором 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 1 шприц-ручке с раствором 0,1 мг/мл (20 мкг/доза) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, снабженную фиксатором.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи, Франция.

Производитель/Выпускающий контроль качества:

1) Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

122242

Brueningstrasse 50, H500, H590, H600, 65926 Frankfurt am Main, Hesse, Germany.

2) ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия.

302516, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Санофи Россия», Россия.

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Поройкова М.В.

122242

ЛП 002737-300120

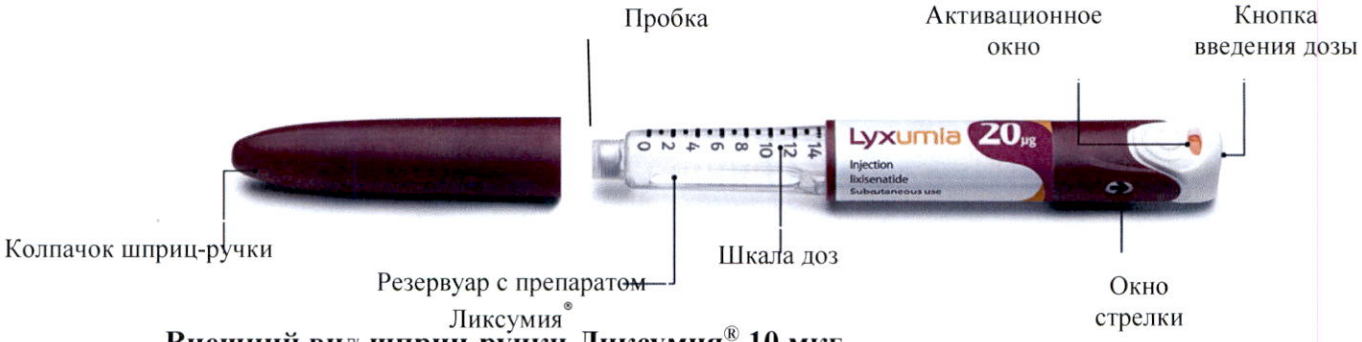
Описание шприц-ручек Ликсумия® и инструкция по их использованию

Перед использованием шприц-ручки Ликсумия® внимательно прочитайте инструкцию и получите у лечащего врача информацию по правильной технике проведения инъекции.

Если Вы не способны сами полностью следовать инструкции (например, если Вы слепы или у Вас есть серьезные проблемы со зрением), используйте шприц-ручку только в том случае, если у Вас есть возможность воспользоваться помощью человека, который способен следовать инструкциям.

Препарат Ликсумия® выпускается в виде предварительно заполненных шприц-ручек для инъекций, в каждой из которых содержится 14 доз. Выпускается 2 вида шприц-ручек Ликсумия®, которые окрашены в разные цвета и имеют разный тактильный элемент на кнопке введения дозы и колпачке шприц-ручки: шприц-ручка с разовой дозой 20 мкг ликсисенатида в 0,2 мл имеет бордовый цвет и тактильный элемент в виде кругов, а шприц-ручка с разовой дозой 10 мкг ликсисенатида в 0,2 мл имеет зеленый цвет и тактильный элемент в виде линий.

Внешний вид шприц-ручки Ликсумия® 20 мкг



Внешний вид шприц-ручки Ликсумия® 10 мкг



Игла (поставляется отдельно)



122242

Используйте с Вашей шприц-ручкой Ликсумия® одноразовые иглы для шприц-ручек с просветом 29-32 G.

Черный поршень будет продвигаться по дозировочной шкале после каждой инъекции.



ВАЖНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Вводите только по одной дозе в сутки.
- Эта шприц-ручка предназначена для использования только одним человеком. Не пользуйтесь ей вместе с кем-либо.
- Если Вы делаете инъекцию другому человеку или если Ваша инъекция проводится другим человеком, следует соблюдать особую осторожность для того, чтобы избежать случайного повреждения иглой, что может привести к передаче инфекций, передающихся через кровь.
- **Всегда проверяйте маркировку на шприц-ручке, ее цвет и тактильный элемент на колпачке и кнопке введения дозы, чтобы удостовериться, что у Вас имеется шприц-ручка с нужной Вам дозой, и у нее не истек срок годности.**
- Каждая шприц-ручка Ликсумия® содержит 14 соответствующих доз. Нет необходимости набора требуемой дозы.
- Проверьте внешний вид резервуара с препаратом Ликсумия®. Жидкость должна быть прозрачной, бесцветной и не содержать механических включений. В противном случае не используйте эту шприц-ручку.
- **Всегда используйте новую стерильную иглу для каждой инъекции. Это поможет избежать контаминации и закупорки иглы.**
- Всегда имейте запасную шприц-ручку Ликсумия® на случай, если Ваш экземпляр шприц-ручки потеряется или повредится.
- Не пытайтесь извлечь жидкость из резервуара шприц-ручки Ликсумия® с помощью шприца.
- После первой активации Вашей шприц-ручки Ликсумия® она может использоваться в течение 14 дней.
- **Вы должны активировать Вашу шприц-ручку Ликсумия® перед использованием ее в первый раз, чтобы удостовериться в том, что она работает правильно и что доза для Вашей первой инъекции является правильной.**

122242

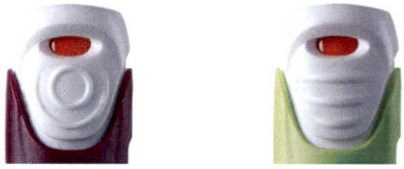
ЛП 002737-300120

- Когда Вы активируете Вашу шприц-ручку Ликсумия® первый раз, не вводите себе раствор. Вместо этого для того, чтобы собрать выделяющийся при активации шприц-ручки Ликсумия® избыток раствора используйте подходящий контейнер (бумажный стаканчик или ткань).
- **Перед первым использованием каждой новой шприц-ручки Ликсумия® процесс активации должен проводиться только однократно.**
- Не повторяйте процесс активации перед каждой инъекцией, в противном случае Вы не получите все 14 доз из шприц-ручки Ликсумия®.

На рисунке ниже показано, как выглядит шприц-ручка перед активацией и после активации.

Не активированная

(Оранжевое окно)



Активированная ручка - готова для проведения инъекций

(Белое окно)



АКТИВАЦИЯ ШПРИЦ-РУЧКИ ЛИКСУМИЯ®.

Этап 1. Снятие колпачка и проверка шприц-ручки

Проверьте, является ли активационное окно оранжевым.



Проверьте раствор. Он должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать механических включений. В противном случае не используйте эту шприц-ручку.

В новой шприц-ручке черный поршень не должен быть виден на дозировочной шкале.

122242

Этап 2. Присоединение иглы и удаление колпачков иглы

Протрите пробку (на конце картриджа) ватным тампоном, смоченным спиртом.



Удалите защитную пленку с наружного колпачка иглы.

Расположите на одной линии иглу и шприц-ручку и держите их прямо, когда Вы плотно закрепляете иглу на шприц-ручке.

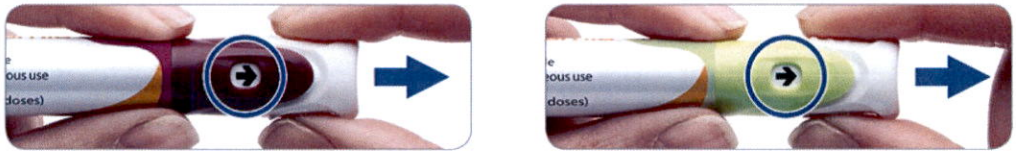
Соблюдайте осторожность, чтобы не уколоться открытой иглой.

Снимите наружный колпачок иглы и храните его для того, чтобы позднее удалить иглу.

Снимите внутренний колпачок и выбросите его.



Этап 3. Оттягивание кнопки введения дозы и проверка стрелки

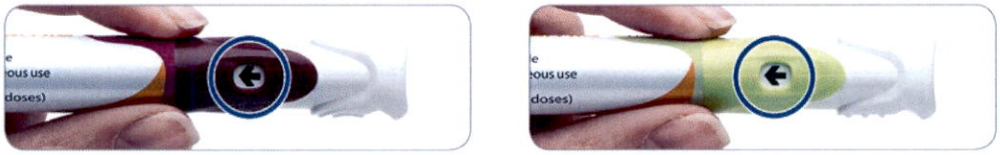


Проверьте, чтобы стрелка указывала на кнопку введения дозы.

Полностью оттяните кнопку введения дозы.

Стрелка должна поменять свое направление и стать направленной на иглу.

Проверьте, чтобы стрелка указывала на иглу.



Этап 4. Нажатие и удерживание кнопки введения дозы для активации шприц-ручки



122242

Направьте иглу в подходящий контейнер (например, бумажный стаканчик или ткань), в который будет выпущен избыточный раствор для дальнейшего уничтожения.

Нажмите на кнопку введения дозы до упора.

Вы можете почувствовать и услышать «щелчок».

Удерживайте кнопку введения дозы в нажатом состоянии и медленно сосчитайте до пяти для того, чтобы вытекли последние капли.

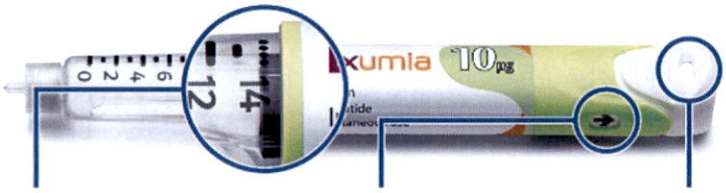
Этап 5. Проверка активирована ли шприц-ручка



Убедитесь в том, что черный поршень продвинулся к пунктирной линии.

Удостоверьтесь в том, что стрелка указывает на кнопку введения дозы.

Удостоверьтесь в том, что активационное окно изменилось на белое.



Если этого не происходит, не используйте данную шприц-ручку.

Теперь эта шприц-ручка активирована. *Не повторяйте активацию* для этой шприц-ручки.

Переходите непосредственно к этапу С для введения Вашей первой дозы.

Вам не нужно заменять иглу между активацией и первой инъекцией.

Если Вы случайно ввели себе препарат до активации Вашей шприц-ручки, не исправляйте эту ошибку путем введения себе второй инъекции. Свяжитесь с Вашим лечащим врачом для получения рекомендаций по контролю за концентрацией глюкозы в крови.

ЕЖЕДНЕВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШПРИЦ-РУЧКИ

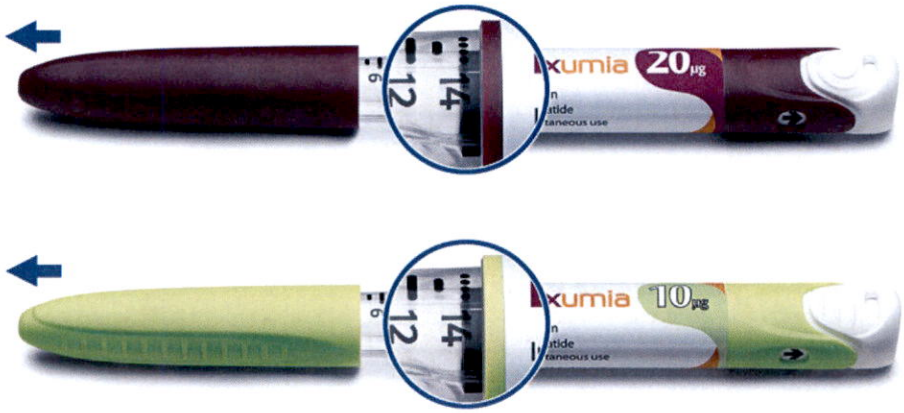
Переходите к этому разделу только тогда, когда активационное окно является *белым*.

Каждый день вводите только ОДНУ дозу.





Этап А. Снимите колпачок и проверьте шприц-ручку



Проверьте внешний вид раствора в резервуаре шприц-ручки. Она должна быть прозрачной, бесцветной и не содержать механических включений. В противном случае не используйте эту шприц-ручку.

Проверьте количество доз в шприц-ручке по указанию черного поршня.

Проверьте маркировку, цвет и тактильные элементы Вашей шприц-ручки, чтобы удостовериться в том, что Вы используете правильный препарат.

Удостоверьтесь в том, что активационное окно является белым. Если оно оранжевое, то перейдите в раздел «Активация шприц-ручки»

Этап В. Присоединение новой иглы и удаление колпачков иглы

Протрите резиновую герметизирующую пробочку (на конце картриджа) ватным тампоном, смоченным спиртом.



Удалите защитную пленку с наружного колпачка иглы.

Расположите на одной линии иглу и шприц-ручку и держите их прямо, когда Вы плотно закрепляете иглу на шприц-ручке.

Соблюдайте осторожность, чтобы не уколоться открытой иглой.

Снимите наружный колпачок иглы и храните его для того, чтобы позднее удалить иглу.

Снимите внутренний колпачок и выбросите его.



Всегда используйте **новую стерильную иглу** для каждой инъекции.

Этап C. Оттягивание кнопки введения дозы и проверка направления стрелки

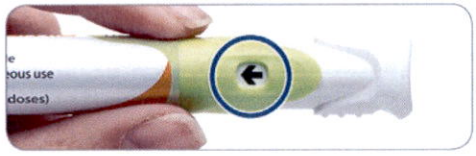



Удостоверьтесь в том, что стрелка направлена в сторону кнопки введения дозы.

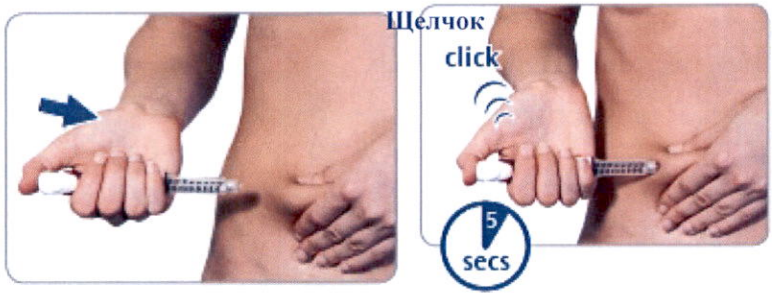
До упора оттяните кнопку введения дозы.

Удостоверьтесь в том, что стрелка изменила свое направления и направлена в сторону иглы.

Теперь шприц-ручка готова для проведения инъекции.

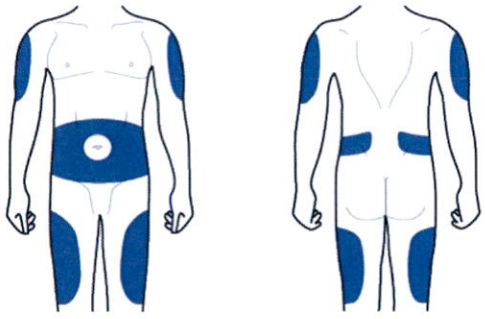
Этап D. Нажатие на кнопку введения дозы и удерживание ее в этом положении для того, чтобы ввести дозу



Соберите кожу в складку и введите иглу.

Места инъекций

Вид спереди Вид сзади



Препарат Ликсумия® может вводиться п/к в любую из указанных синим цветом на рисунках областей, которые находятся на бедре, животе и плече.

Нажмите на кнопку введения дозы до упора. Вы можете почувствовать или услышать «щелчок».

122242

Удерживайте кнопку введения дозы в нажатом состоянии и медленно сосчитайте до пяти (5), чтобы получить полную дозу.

Теперь Вам введена Ваша доза.

Каждый день вводите только **ОДНУ дозу.**

Примечание

- Маленькие воздушные пузырьки в резервуаре являются нормальным явлением. Они не повлияют на величину введенной дозы и не причинят Вам вреда.

- Возникновение ощущения препятствия во время всего процесса надавливания на кнопку введения дозы, может быть связано с закупоркой иглы или ее ненадлежащим подсоединением. Следует извлечь иглу из кожи и удалить иглу из шприц-ручки, подсоединить новую иглу и попробовать ввести препарат снова. Если и после этого жидкость не вытекает наружу, то это говорит о том, что шприц-ручка Ликсумия® испорчена, и ее использовать нельзя.

Этап Е. Проверка продвижения поршня





Черный поршень должен продвинуться по шкале доз.

(На примере выше шкала доз показывает, что осталось 13 инъекций)

Этап F. Удаление и выбрасывание иглы после каждой инъекции



Положите наружный колпачок иглы на плоскую поверхность. Введите иглу в наружный колпачок иглы.

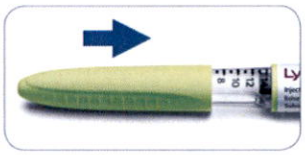
Установите наружный колпачок иглы на прежнее место.



Надавите на наружный колпачок, чтобы прижать его к игле используйте его для того, чтобы выкрутить иглу из шприц-ручки.

Поместите иглу в резистентный к проколам контейнер или уничтожьте ее в соответствии с указаниями Вашего врача.





Закройте шприц-ручку колпачком.

Повторяйте все этапы в разделе «Ежедневное использование шприц-ручки» для проведения Ваших следующих ежедневных инъекций.

Через 14 дней после активации выбросите шприц-ручку, даже если в ней осталось некоторое количество препарата.

ХРАНЕНИЕ

Общая информация

- Храните шприц-ручку Ликсумия® в безопасном месте, недоступном для детей.
- Защищайте шприц-ручку от пыли и загрязнений.
- Надевайте колпачок шприц-ручки после каждого использования с целью защиты содержимого картриджа от воздействия света.
- Активируйте новую шприц-ручку непосредственно перед ее использованием в первый раз.

До активации

- Храните неиспользованные шприц-ручки в холодильнике (при температуре 2-8 °C; 36-46 °F). Не замораживайте шприц-ручки Ликсумия® и не используйте шприц-ручки Ликсумия®, если они были заморожены.

После активации

- Храните шприц-ручку Ликсумия® при температуре не выше 30 °C.
- Не храните шприц-ручку с присоединенной иглой.
- После активации шприц-ручка Ликсумия® может использоваться в течение 14 дней. Следует выбросить использованную шприц-ручку Ликсумия® через 14 дней, даже если в ней остается некоторое количество препарата.
- Закрывайте шприц-ручку колпачком шприц-ручки после каждого использования с целью защиты содержимого картриджа от воздействия света.

Таблица активации и утилизации

Шприц-ручка	Дата активации	Дата утилизации
1		
2		
3		
4		
5		
6		

УХОД ЗА ШПРИЦ-РУЧКОЙ

- Следует осторожно обращаться со шприц-ручкой Ликсумия®.
- Вы можете очищать наружную поверхность Вашей шприц-ручки Ликсумия®, протирая ее влажной тряпочкой.
- Не замачивайте, не мойте или не смазывайте шприц-ручку Ликсумия®, так как это может повредить ее.
- Если Вы подозреваете, что шприц-ручка может быть повреждена, не используйте ее. Получите новую шприц-ручку. Не пытайтесь самостоятельно чинить шприц-ручку.

УТИЛИЗАЦИЯ

После введения 14 доз шприц-ручка Ликсумия® является пустой и не будет больше работать. Вы должны безопасно уничтожить шприц-ручку после того, как из нее будет введено 14 доз.



Шприц-ручка Ликсумия® пуста, если черный поршень достиг нулевой отметки на шкале доз

Кнопка введения дозы не может быть оттянута, когда шприц-ручка пуста



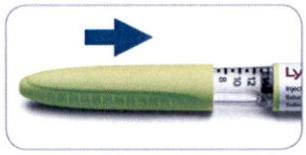
Шприц-ручка Ликсумия® пуста, если черный поршень достигает нулевой отметки на шкале доз

Кнопка введения дозы оттягиваться, когда шприц-ручка пуста

122242

Наденьте колпачок на Вашу шприц-ручку Ликсумия® перед тем, как выбросить ее в отходы.





Менеджер по регистрации М.В. Поройкова

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

122242