

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Энлигрия®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Энлигрия®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
лираглутид

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

В 1 мл препарата содержится:

Действующее вещество: лираглутид 6,0 мг (в одной предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручке объемом 3 мл содержится 18 мг лираглутида)

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат, фенол, пропиленгликоль, 2 М раствор натрия гидроксида или 2 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH), вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная или коричневатого цвета жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство — аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

Код АТХ: A10BJ02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата Энлигр[®] – лираглутид – это химически синтезированный пептид, который представляет собой ацилированный аналог человеческого ГПП-1, имеющий 97 % гомологий с аминокислотной последовательностью эндогенного человеческого ГПП-1.

Лираглутид связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1Р). Лираглутид устойчив к метаболическому распаду, период его полувыведения из плазмы после подкожного введения составляет 13 ч.

Длительный период полувыведения препарата из плазмы 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).

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи, а ГПП-1Р расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита.

В исследованиях на животных периферическое введение лираглутида приводило к связыванию с рецепторами в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1Р усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела.

ГПП-1Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек. В экспериментах на мышах с атеросклерозом лираглутид предупреждал дальнейшее развитие аортальных бляшек и снижал в них воспаление. В дополнение, лираглутид оказывал благоприятный эффект на липиды в плазме. Лираглутид не уменьшал размер уже существующих бляшек.

Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани. Уменьшение массы тела происходит за счет уменьшения потребления пищи. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии. Лираглутид регулирует аппетит при помощи усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

В долгосрочных клинических исследованиях (КИ) с участием пациентов с избыточной массой тела и ожирением применение лираглутида в сочетании с низкокалорийной диетой и усиленной физической активностью приводило к значительному снижению массы тела.

Влияние на аппетит, потребление калорий и расход энергии, опорожнение желудка и концентрацию глюкозы натощак и после приема пищи

Фармакодинамические эффекты лираглутида изучались в пятинедельном фармакологическом КИ с участием 49 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30–40 кг/м²) без сахарного диабета (СД).

Аппетит, потребление калорий и расход энергии

Считается, что снижение массы тела при применении лираглутида связано с регулированием аппетита и количества потребляемой пищи. Аппетит оценивали перед и в течение 5 ч после стандартизированного завтрака; неограниченное потребление пищи оценивали во время последующего обеда. По сравнению с плацебо лираглутид увеличивал чувство насыщения и наполнения желудка после приема пищи и уменьшал чувство голода и оценочное количество предполагаемого потребления пищи, а также уменьшал

неограниченное потребление пищи. При оценке с помощью респираторной камеры не было отмечено связанного с терапией увеличения 24-часового расхода энергии.

Опорожнение желудка

Применение лираглутида приводило к небольшой задержке опорожнения желудка в течение первого часа после приема пищи, в результате чего уменьшалась скорость повышения концентрации глюкозы, а также общая концентрация глюкозы крови после приема пищи.

Концентрации глюкозы, инсулина и глюкагона натощак и после приема пищи

Концентрации глюкозы, инсулина и глюкагона натощак и после приема пищи оценивали перед и в течение 5 ч после стандартизированного приема пищи. По сравнению с плацебо лираглутид уменьшал концентрацию глюкозы натощак и после приема пищи ($AUC_{0-60 \text{ мин}}$) в течение первого часа после приема пищи, а также уменьшал 5-часовую площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) глюкозы и нарастающую концентрацию глюкозы ($AUC_{0-300 \text{ мин}}$). Кроме того, по сравнению с плацебо лираглутид уменьшал постпрандиальные концентрации глюкагона ($AUC_{0-300 \text{ мин}}$) и инсулина ($AUC_{0-60 \text{ мин}}$) и нарастающую концентрацию инсулина ($iAUC_{0-60 \text{ мин}}$) после приема пищи.

Концентрации глюкозы и инсулина натощак, и нарастающие концентрации глюкозы и инсулина также оценивали во время перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы до начала терапии и через 1 год терапии у 3731 пациента с избыточной массой тела и с ожирением, а также с наличием или отсутствием предиабета. По сравнению с плацебо лираглутид уменьшал концентрацию натощак и нарастающую концентрацию глюкозы. Эффект был более выраженным у пациентов с предиабетом. Кроме того, по сравнению с плацебо лираглутид уменьшал концентрацию инсулина натощак и увеличивал нарастающую концентрацию инсулина.

После 160 недель продолжающейся терапии лираглутидом 3,0 мг AUC

глюкозы плазмы снизилась, в то время как при применении плацебо оставалась неизменной. Дополнительно AUC инсулина оставалась относительно стабильной в течение 160-недельного периода лечения лираглутидом 3,0 мг, в то время как при применении плацебо наблюдалось ее снижение. Все изученные эффекты от проводимой терапии были статистически значимыми в пользу лираглутида 3,0 мг.

Влияние на концентрацию глюкозы натощак и нарастающую концентрацию глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 (СД2) типа с избыточной массой тела или ожирением

По сравнению с плацебо лираглутид снижал концентрацию глюкозы натощак и среднюю нарастающую постпрандиальную концентрацию глюкозы (через 90 минут после приема пищи, среднее значение для 3-х приемов пищи в сутки).

Функция бета-клеток поджелудочной железы

КИ продолжительностью до одного года с применением лираглутида у пациентов с избыточной массой тела, а также с наличием или отсутствием СД продемонстрировали улучшение и сохранение функции бета-клеток поджелудочной железы. Это было показано с использованием таких методов измерения, как гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток (НОМА-В) и соотношение концентраций проинсулина и инсулина.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения лираглутида для длительной коррекции массы тела в сочетании с низкокалорийной диетой и усилением физической активности была изучена в 4-х рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы SCALE, включавших в общей сложности 5358 взрослых пациентов.

Масса тела

По сравнению с плацебо при применении лираглутида было достигнуто более выраженное снижение массы тела у пациентов с ожирением/избыточной

массой тела во всех исследованных группах, в том числе с наличием или отсутствием предиабета, СД2 и обструктивным апноэ во сне средней или тяжелой степени. Кроме того, среди популяции исследования большая часть пациентов достигла снижения массы тела $\geq 5\%$ и $> 10\%$ при применении лираглутида по сравнению с плацебо. Значительное снижение массы тела наблюдалось также в КИ, в котором пациенты достигли среднего показателя снижения массы тела $6,0\%$ с помощью низкокалорийной диеты в течение 12 недель до начала лечения лираглутидом. В этом исследовании большее количество пациентов сохранили потерю массы тела, которая была достигнута до начала лечения лираглутидом по сравнению с плацебо ($81,4\%$ и $48,9\%$, соответственно).

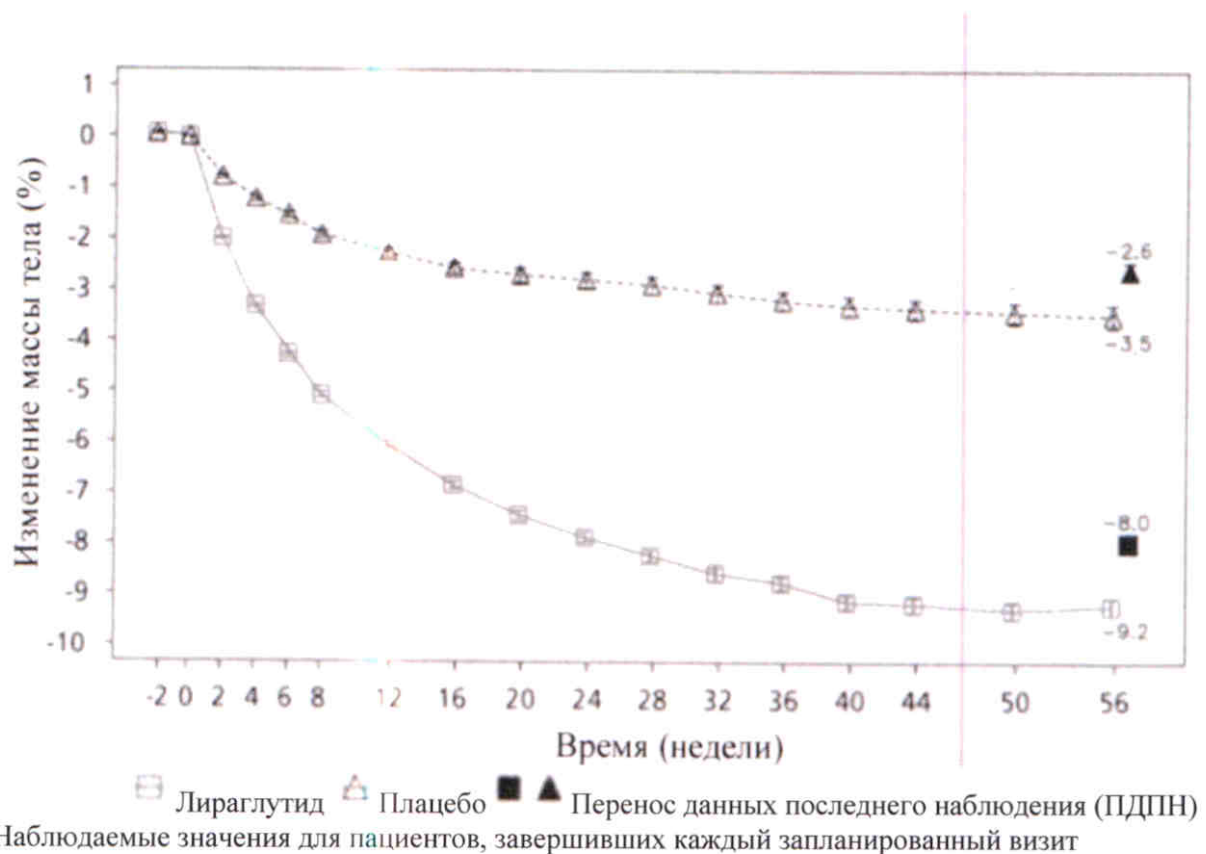


Рисунок 1. Изменение массы тела (%) в динамике по сравнению с исходным значением у пациентов (0-56 недели).

В КИ длительностью 160 недель пациенты, получавшие лираглутид, достигли более значительной потери массы тела по сравнению с пациентами,

получавшими плацебо. В основном потеря массы тела произошла в первый год и удерживалась на протяжении 160 недель.

В КИ длительностью 160 недель средний процент изменения массы тела и доля пациентов, достигших потери массы тела от исходного значения до 160 недели не менее чем на 5 % и более 10 %, были также значительными по сравнению с плацебо.

Снижение массы тела после 12 недель терапии лираглутидом (лираглутид 3,0 мг)

В двух исследованиях продолжительностью 56 недель после 12 недель терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг 67,5 % и 50,4 % пациентов достигли снижения массы тела не менее чем на 5 %. Для этих пациентов среднее снижение массы тела на момент завершения исследования (1 год) составило 11,2 % по сравнению с исходным значением. У пациентов, достигших снижения массы тела менее чем на 5 % после 12 недель терапии в дозе 3,0 мг и завершивших исследование (1 год), среднее снижение массы тела составило 3,8 %.

Контроль гликемии

Терапия лираглутидом существенно улучшала гликемические показатели в субпопуляциях с нормогликемией, предиабетом и СД2.

Через 56 недель у 0,2 % пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 1,1 % в группе плацебо развился СД2. У 69,2 % пациентов с предиабетом наблюдалось обратное развитие этого состояния при применении лираглутида по сравнению с 32,7 % в группе плацебо.

На 160-й неделе лечения диагноз СД2 был поставлен 3 % пациентов, получавшим лираглутид, и 11 % пациентов, получавшим плацебо. По сравнению с плацебо время до развития СД2 при применении лираглутида 3,0 мг было в 2,7 раза больше, а относительный риск (ОР) развития СД2 при применении лираглутида равен 0,2. На 160-й неделе в группе лираглутида 3,0 мг у 65,9 % пациентов с предиабетом наблюдалось обратное развитие этого

состояния до нормогликемии по сравнению с 36,3 % в группе плацебо.

В одном из исследований 69,2 % и 56,5 % пациентов с ожирением и СД2, получавших лираглутид, достигли целевого значения $HbA_{1C} < 7\%$ и $\leq 6,5\%$, соответственно, по сравнению с 27,2 % и 15,0 % у пациентов, получавших плацебо.

Кардиометаболические параметры

По сравнению с плацебо лираглутид значительно улучшал показатели систолического артериального давления (АД), окружности талии и концентрации липидов натощак.

В КИ длительностью 160 недель среднее уменьшение окружности талии составило 8,2 см при применении лираглутида и 4,0 см при применении плацебо; уменьшение показателей систолического и диастолического АД составило 4,3 мм рт. ст. и 1,5 мм рт. ст. при применении лираглутида и 2,7 мм рт. ст. и 1,8 мм рт. ст. при применении плацебо соответственно; уменьшение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) составило 3,1 ммоль/л при применении лираглутида и 0,7 ммоль/л при применении плацебо; увеличение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) составило 2,3 ммоль/л при применении лираглутида и 0,5 ммоль/л при применении плацебо.

Индекс апноэ-гипноэ (ИАГ)

По сравнению с плацебо при применении лираглутида наблюдалось существенное снижение тяжести обструктивного апноэ во сне, которая оценивалась по изменению ИАГ относительно исходного значения.

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к лираглутиду после терапии. В КИ у 2,5 % пациентов, получавших лираглутид, появились антитела к лираглутиду. Образование антител не привело к снижению эффективности препарата.

Оценка сердечно-сосудистых событий

Серьезные сердечно-сосудистые события (СССС) были оценены группой внешних независимых экспертов и определены как инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода и смерть по причине сердечно-сосудистой патологии. В 5 двойных слепых контролируемых КИ 2 и 3 фазы с применением лираглутида было отмечено 6 СССС у пациентов, получавших лираглутид и 10 СССС – у получавших плацебо пациентов. ОР с 95 % доверительным интервалом (ДИ) составил 0,33 при применении лираглутида по сравнению с плацебо. В КИ 3 фазы среднее увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) составило 2,5 удара в минуту у пациентов, получавших лираглутид. Наибольшее увеличение ЧСС наблюдалось после 6 недель терапии. Это увеличение было обратимым и исчезало после прекращения терапии лираглутидом.

Было проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое КИ «Эффект и воздействие лираглутида при сахарном диабете: оценка сердечно-сосудистых рисков» (LEADER®).

По сравнению с плацебо лираглутид 1,8 мг существенно снижал риск развития СССС (Рисунок 2). ОР развития СССС был стабильно ниже 1 для всех трех сердечно-сосудистых событий.

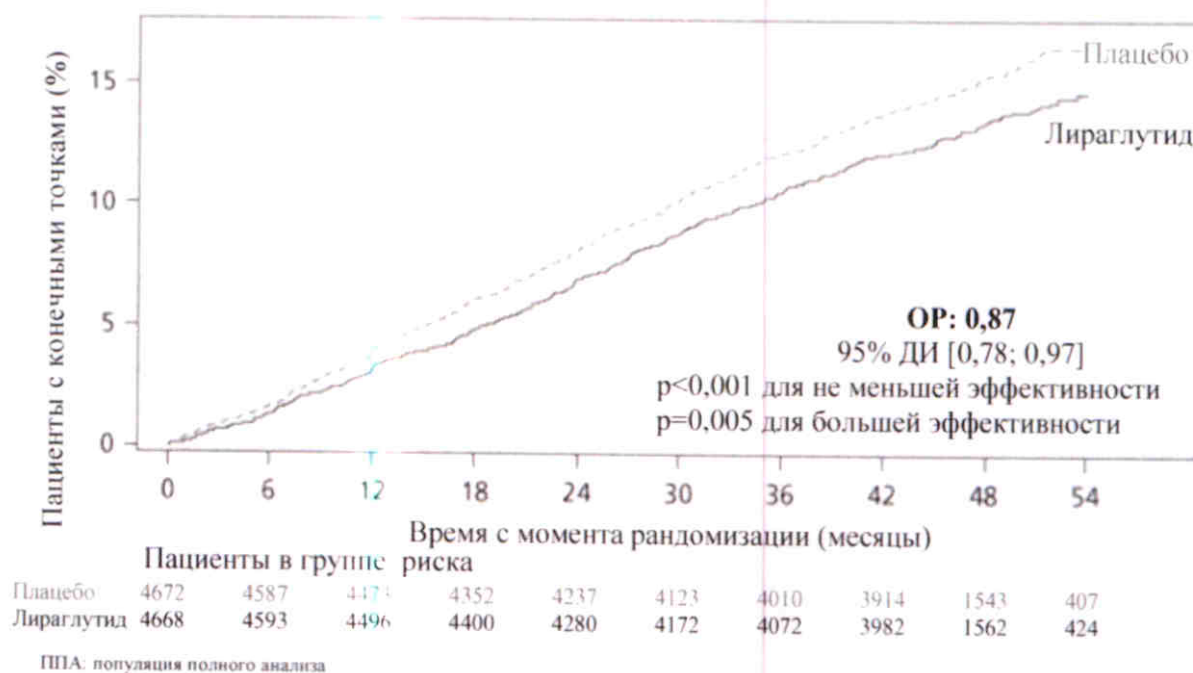


Рисунок 2. График Каплан-Мейера - время до возникновения первого СССС - Популяция полного анализа (ППА).

Лираглутид 1,8 мг также существенно снижал риск развития расширенных СССС (первичные СССС, нестабильная стенокардия, приводящая к госпитализации, реваскуляризация миокарда или госпитализация по причине сердечной недостаточности) и прочих вторичных конечных точек.

Дети и подростки

Европейское агентство лекарственных средств отложило обязательство по представлению результатов исследований лираглутида в одной или нескольких группах детей для лечения ожирения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В двойном слепом КИ, сравнивающем эффективность и безопасность лираглутида относительно плацебо в отношении снижения массы тела у подростков в возрасте 12 лет и старше с ожирением, лираглутид превосходил плацебо в снижении стандартного отклонения ИМТ (измеренного для оценки снижения массы тела) после 56 недель лечения.

Большее количество пациентов достигло $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ снижения ИМТ на

терапии лираглутидом, чем пациенты, получавшие плацебо, при более значительном снижении среднего ИМТ и массы тела. В течение 26 недель последующего наблюдения без применения препарата наблюдалось восстановление массы тела в группе терапии лираглутидом по сравнению с плацебо (оценивалось как изменение стандартного отклонения ИМТ).

Исходя из переносимости лираглутида, большинству пациентов (82,4 %) доза препарата была увеличена до 3,0 мг, и они продолжили получать эту дозу, остальным пациентам дозы были увеличены, в соответствии с переносимостью терапии, и они продолжили получать препарат в диапазоне доз 0,6 мг – 2,4 мг (2,4 % – дозу 0,6 мг, 3,2 % – дозу 1,2 мг, 3,2 % – дозу 1,8 мг, 8,8 % – дозу 2,4 мг).

После 56 недель терапии препаратом не было выявлено влияния на рост или половое развитие.

Было проведено исследование с 16-недельным двойным слепым периодом и 36-недельным открытым периодом для оценки эффективности и безопасности лираглутида у детей и подростков с синдромом Прадера-Вилли и ожирением. В исследование были включены 32 пациента в возрасте от 12 до < 18 лет (часть А) и 24 пациента в возрасте от 6 до < 12 лет (часть В). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения терапии лираглутидом или плацебо. У пациентов с массой тела менее 45 кг увеличение дозы начинали с более низкой дозы; 0,3 мг вместо 0,6 мг с повышением до максимальной дозы 2,4 мг.

Установленная разница средней оценки стандартного отклонения ИМТ (SDS ИМТ) после 16 недель (часть А: -0,20 против -0,13, часть В: -0,50 против -0,44) и после 52 недель (часть А: -0,31 против -0,17, часть В: -0,73 против -0,67) была сопоставимой на терапии лираглутидом и плацебо.

В ходе исследований не было выявлено никаких дополнительных рисков в отношении безопасности препарата.

Результаты определяемых пациентами показателей

Лираглутид по сравнению с плацебо улучшал определяемые пациентами оценки по нескольким показателям. Было отмечено значительное улучшение общей оценки по Упрощенному опроснику влияния массы тела на качество жизни (IWQoL-Lite) и по всем шкалам опросника для оценки качества жизни SF-36, что указывает на положительное влияние на физические и психологические параметры качества жизни.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание лираглутида после подкожного введения происходит медленно, время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) – около 11 ч после введения. У пациентов с ожирением (ИМТ 30–40 кг/м²) после введения лираглутида в дозе 3,0 мг средняя равновесная концентрация лираглутида ($AUC_{\tau/24}$) достигает приблизительно 31 нмоль/л. В диапазоне доз от 0,6 мг до 3,0 мг экспозиция лираглутида увеличивается пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность лираглутида после подкожного введения составляет приблизительно 55 %.

Распределение

Средний кажущийся объем распределения после подкожного введения лираглутида в дозе 3,0 мг составляет 20–25 л (у лиц с массой тела около 100 кг). Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (> 98 %).

Метаболизм

На протяжении 24 ч после введения здоровым добровольцам однократной дозы [³H]-лираглутида главным компонентом в плазме оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены 2 метаболита ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ от уровня общей радиоактивности в плазме крови).

Выведение

Лираглутид метаболизируется эндогенно без участия какого-либо

специфического органа в качестве основного пути выведения. После введения дозы [^3H]-лираглутида неизмененный лираглутид не определялся в моче или кале. Лишь незначительная часть введенной радиоактивности в виде метаболитов лираглутида выводилась почками или через кишечник (6 % и 5 % соответственно). Радиоактивные вещества выделяются почками или через кишечник, в основном в течение первых 6–8 дней и представляют собой 3 метаболита.

Средний клиренс после подкожного введения 3,0 мг лираглутида составляет приблизительно 0,9–1,4 л/ч, период полувыведения составляет примерно 13 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 18–82 лет возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику лираглутида при подкожном введении в дозе 3,0 мг.

Пол

Основываясь на данных популяционного фармакокинетического анализа, у женщин скорректированный по массе тела клиренс лираглутида после подкожного введения в дозе 3,0 мг на 24 % меньше, чем у мужчин. На основании данных по ответной реакции на воздействие препарата, коррекции дозы с учетом пола не требуется.

Этническая принадлежность

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который были включены данные исследований у пациентов с избыточной массой тела и ожирением европеоидной, негроидной, азиатской и латиноамериканской расовых групп, этническая принадлежность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику лираглутида при подкожном введении в дозе 3,0 мг.

Масса тела

Экспозиция лираглутида уменьшается при увеличении исходной массы тела. Применение лираглутида в дозе 3,0 мг ежедневно обеспечивает адекватную экспозицию в диапазоне массы тела 60–234 кг, согласно оценке ответной реакции на системную экспозицию препарата в КИ.

Экспозицию лираглутида у пациентов с массой тела больше 234 кг не изучали.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью нарушения функции печени в исследовании однократной дозы (0,75 мг). Наблюдалось снижение экспозиции лираглутида на 13–23 % у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и значительное снижение экспозиции лираглутида (на 44 %) у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (> 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) в сравнении со здоровыми добровольцами.

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании однократной дозы (0,75 мг) экспозиция лираглутида была меньше у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с лицами с нормальной функцией почек.

Экспозиция лираглутида была меньше на 33 %, 14 %, 27 % и 26 %, соответственно, у пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин), средней (КК 30–50 мл/мин), тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе.

Дети и подростки

Фармакокинетические свойства лираглутида 3,0 мг оценивались в клинических исследованиях у подростков с ожирением в возрасте от 12 до 18 лет (134 пациента, масса тела 62–178 кг).

Экспозиция лираглутида у подростков в возрасте от 12 до 18 лет была сопоставима с наблюдаемой у взрослых пациентов с ожирением.

Фармакокинетические свойства были также оценены в клиническом фармакологическом исследовании с участием детей с ожирением в возрасте от 7 до 11 лет (13 пациентов, масса тела 54–87 кг). Экспозиция лираглутида 3,0 мг у детей в возрасте от 7 до 11 лет была сопоставима с наблюдаемой у взрослых пациентов после поправки на массу тела.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявили какой-либо опасности для человека.

В двухлетних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей были выявлены опухоли С-клеток щитовидной железы, не приводившие к летальному исходу. Результаты, полученные в ходе исследований на грызунах, обусловлены тем, что грызуны проявляют особую чувствительность в отношении опосредуемого рецептором ГПП-1 негенотоксичного специфического механизма. Появления других новообразований, связанных с проводимой терапией, отмечено не было.

В исследованиях на животных не выявлено прямого неблагоприятного эффекта препарата на фертильность, но было отмечено незначительное увеличение частоты ранней эмбриональной смерти при применении самых высоких доз препарата.

У молодых крыс лираглутид вызывал задержку полового созревания как у самцов, так и у самок при клинически значимом воздействии. Эти задержки не повлияли на фертильность и репродуктивную способность обоих полов или на способность самок сохранять беременность.

Показания к применению

Взрослые

Препарат Энлигрия® показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ:

- $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение) или
- $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне.

Подростки

Препарат Энлигрия® может быть использован в качестве дополнения к здоровому питанию и усиленной физической нагрузке с целью коррекции массы тела у подростков в возрасте от 12 лет и старше с:

- массой тела $> 60 \text{ кг}$ и
- ожирением (ИМТ, соответствующий $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ для взрослых согласно международным пороговым значениям)*.

Таблица 1. *Пороговое значение ИМТ IOTF для ожирения в зависимости от пола в возрасте от 12 до 18 лет

Возраст (количество лет)	Индекс массы тела 30 кг/м ²	
	Мужской пол	Женский пол
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата
- Медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном

- Множественная эндокринная неоплазия 2 типа
- Тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе.

Противопоказано применение у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности:

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- детский возраст до 12 лет;
- подростки в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≤ 60 кг;
- у пациентов в возрасте ≥ 75 лет;
- период беременности и грудного вскармливания;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация));
- одновременное применение других препаратов для коррекции массы тела;
- применение в комбинации с другими агонистами рецепторов ГПП-1;
- вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний или расстройств пищевого поведения или на фоне применения лекарственных препаратов, которые могут привести к увеличению массы тела.

У пациентов с сахарным диабетом лираглутид не должен применяться в качестве заменителя инсулина.

Опыт применения лираглутида у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен. Применение лираглутида у таких пациентов не рекомендуется, поскольку оно связано с транзиторными нежелательными реакциями со стороны желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту и диарею.

С осторожностью

Лираглутид рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению лираглутида у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение препарата Энлигрия® в период беременности противопоказано.

При планировании или наступлении беременности терапию препаратом Энлигрия® необходимо прекратить.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли лираглутид в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что проникновение лираглутида и структурно близких метаболитов в грудное молоко является низким. В доклинических исследованиях было продемонстрировано связанное с терапией замедление роста новорожденных крысят, находящихся на грудном вскармливании. В связи с отсутствием опыта применения, препарат Энлигрия® противопоказан во время грудного вскармливания.

Фертильность

За исключением незначительного уменьшения числа живых эмбрионов, результаты исследований на животных не указывают на наличие неблагоприятного влияния на фертильность (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности»).

Способ применения и дозы

Дозы

Взрослые

Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки. Дозу увеличивают до 3,0 мг в сутки, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости (см. Таблицу 2). Если при увеличении дозы новая доза плохо переносится пациентом в течение 2 недель подряд, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Применение препарата в суточной дозе больше 3,0 мг не рекомендуется.

Терапию препаратом Энлигрия® следует прекратить, если после 12 недель применения препарата в дозе 3,0 мг в сутки потеря в массе тела составила менее 5 % от исходного значения.

Таблица 2. Схема увеличения дозы

	Доза	Недели
Увеличение дозы в течение 4 недель	0,6 мг	1
	1,2 мг	1
	1,8 мг	1
	2,4 мг	1
Терапевтическая доза	3,0 мг	

Подростки (≥ 12 лет)

Для подростков в возрасте от 12 до 18 лет следует применять такой же режим увеличения дозы, как и для взрослых (см. Таблицу 2). Дозу препарата следует увеличивать до тех пор, пока не будет достигнуто значение 3,0 мг (терапевтическая доза) или максимально переносимая доза.

Применение препарата в суточной дозе больше 3,0 мг не рекомендуется.

Терапию препаратом Энлигрия® следует прекратить и пересмотреть, если после 12 недель применения препарата в дозе 3,0 мг в сутки или максимальной переносимой дозе пациенты потеряли менее 4 % от своего ИМТ или z-показателя ИМТ.

Пропущенная доза

Если после обычного времени введения дозы прошло менее 12 ч, пациент

должен ввести дозу как можно быстрее. Если до обычного времени введения следующей дозы осталось менее 12 ч, пациент не должен вводить пропущенную дозу, а должен возобновить введение препарата со следующей запланированной дозы. Не следует вводить дополнительную или повышенную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Пациенты с СД2

Препарат Энлигрия® не следует применять в комбинации с другими агонистами рецепторов ГПП-1.

В начале терапии препаратом Энлигрия® рекомендуется уменьшить дозу одновременно применяемого препарата инсулина или секретагогов инсулина (таких как препараты сульфонилмочевины) для уменьшения риска развития гипогликемии. Самоконтроль концентрации глюкозы крови может быть необходим для корректировки дозы инсулина или секретагогов инсулина (см. раздел «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется. Опыт применения препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен, применение препарата у этих пациентов не рекомендуется (см. подраздел «Фармакокинетика» и раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени ($КК \geq 30$ мл/мин) коррекции дозы не требуется. Применение препарата Энлигрия® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, противопоказано (см. подраздел «Фармакокинетика» и раздел «Противопоказания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени

тяжести коррекции дозы не требуется. Применение препарата Энлигрия® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени противопоказано (см. подраздел «Фармакокинетика» и раздел «Противопоказания»). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести препарат следует применять с осторожностью (см. подраздел «Фармакокинетика» и раздел «С осторожностью»).

Дети и подростки

У детей и подростков в возрасте от 12 лет и старше коррекции дозы не требуется.

Безопасность и эффективность препарата Энлигрия® у детей в возрасте до 12 лет не установлены (см. подраздел «Фармакодинамика»).

Способ применения

Препарат Энлигрия® предназначен только для подкожного введения. Его нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Препарат Энлигрия® вводят один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Его следует вводить в область живота, бедра или плеча. Место и время инъекции могут быть изменены без коррекции дозы. Тем не менее, желательно делать инъекции примерно в одно и то же время суток после выбора наиболее удобного времени.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность лираглутида была оценена в 5 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых приняли участие 5813 взрослых пациентов с ожирением или с избыточной массой тела и, как минимум, с одним связанным с избыточной массой тела сопутствующим заболеванием. В целом, нарушения со стороны ЖКТ являлись наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями во время терапии лираглутидом (67,9 %) (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 3 представлен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе исследований для взрослых пациентов. Нежелательные реакции распределены по группам в соответствии с системами органов MedDRA и частотой. Частота определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе исследований у взрослых пациентов

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				
			Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания				
	Гипогликемия*	Дегидратация		
Психические нарушения				
	Бессонница**			
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	Головокружение			
	Дисгевзия			
Нарушение со стороны сердца				
		Тахикардия		
Желудочно-кишечные нарушения				
Тошнота	Сухость во рту	Панкреатит***		
Рвота	Диспепсия	Задержка опорожнения желудка****		
Диарея	Гастрит			
Запор	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь			
	Боль в верхних отделах живота			
	Метеоризм			
	Отрыжка			
	Вздутие живота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Холелитиаз***	Холецистит***		Холангит
				Холестатическая желтуха

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
		Крапивница		
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей				
			Острая почечная недостаточность	
			Нарушение функции почек	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	Реакции в месте инъекции	Недомогание		
	Астения			
	Утомляемость			
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности липазы			
	Повышение активности амилазы			

* Гипогликемия (на основании отмеченных пациентами симптомов и не подтвержденная измерениями концентрации глюкозы крови), отмеченная у пациентов без СД2, получавших лираглутид в сочетании с диетой и физическими нагрузками. Подробную информацию см. в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

** Бессонницу отмечали во время первых 3-х месяцев терапии.

*** См. раздел «Особые указания».

**** В соответствии с фазами 2, 3a и 3b контролируемого клинического исследования.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия у пациентов без СД2

В КИ с участием пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД2, получавших терапию лираглутидом в сочетании с диетой и физическими нагрузками, тяжелых гипогликемий (требующих оказания помощи третьим лицом) отмечено не было. О симптомах гипогликемии сообщали 1,6 % пациентов, получавших лираглутид, и 1,1 % пациентов, получавших плацебо; однако эти случаи не были подтверждены измерениями концентрации глюкозы крови. В большинстве случаев отмечалась легкая гипогликемия.

Гипогликемия у пациентов с СД2

В КИ с участием пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД2, получавших терапию лираглутидом в сочетании с диетой и физическими

нагрузками, случаи тяжелой гипогликемии (требующие оказания помощи третьим лицом) были отмечены у 0,7 % пациентов, получавших лираглутид, и только у пациентов, одновременно получавших терапию производными сульфонилмочевины. Также в этой группе пациентов подтвержденная гипогликемия была отмечена у 43,6 % пациентов, получавших лираглутид, и 27,3 % пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, не получавших одновременно препарат сульфонилмочевины, подтвержденная гипогликемия была отмечена у 15,7 % пациентов, получавших лираглутид, и у 7,6 % пациентов, получавших плацебо (концентрация глюкозы $< 3,9$ ммоль/л в сочетании с симптомами).

Гипогликемия у пациентов с СД2, получающих инсулин

В КИ с участием пациентов с избыточной массой тела или ожирением с СД2 типа, получавших терапию инсулином и лираглутидом в сочетании с диетой и физическими нагрузками и до двух пероральных гипогликемических препаратов, тяжелая гипогликемия (требующая оказания помощи третьим лицом) была отмечена у 1,5 % пациентов, получавших терапию лираглутидом. В данном исследовании подтвержденная гипогликемия (определяемая как уровень глюкозы в плазме $\leq 3,9$ ммоль/л, сопровождаемая симптомами) была зарегистрирована у 47,2 % пациентов, получавших терапию лираглутидом, и у 51,8 % пациентов, получавших плацебо. Сообщалось о подтвержденных гипогликемических эпизодах среди пациентов, одновременно получавших производные сульфонилмочевины, у 60,9 % пациентов, получавших терапию лираглутидом, и у 60,0 % пациентов, получавших плацебо.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Большинство реакций со стороны ЖКТ были легкой или средней степени тяжести, преходящими и, в большинстве случаев, не приводили к прекращению терапии. Реакции обычно возникали в первые недели терапии, и их проявления постепенно уменьшались в течение нескольких дней или недель при продолжении терапии.

У пациентов в возрасте ≥ 65 лет могут наблюдаться более выраженные проявления нежелательных реакций со стороны ЖКТ во время терапии лираглутидом.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести ($\text{КК} \geq 30$ мл/мин) могут наблюдаться более выраженные проявления нежелательных реакций со стороны ЖКТ во время терапии лираглутидом.

Острая почечная недостаточность

У пациентов на терапии агонистом рецепторов ГПП-1 отмечались случаи острой почечной недостаточности. Большинство зарегистрированных случаев произошло у пациентов, которые испытывали тошноту, рвоту или диарею, приводившую к уменьшению объема циркулирующей крови.

Аллергические реакции

В пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении нескольких случаев анафилактических реакций с такими симптомами, как артериальная гипотензия, ощущение сердцебиения, одышка или периферические отеки. Анафилактические реакции потенциально могут быть угрожающими жизни. При подозрении на анафилактическую реакцию необходимо отменить терапию лираглутидом и не возобновлять лечение (см. раздел «Противопоказания»).

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения у пациентов, получавших лираглутид. Эти реакции, как правило, были легкой степени, носили транзиторный характер и в большинстве случаев исчезали при продолжении терапии.

Тахикардия

В КИ тахикардия была отмечена у 0,6 % пациентов, получавших лираглутид, и у 0,1 % пациентов, получавших плацебо. Большинство реакций были легкой или средней степени тяжести. Реакции были единичными и в большинстве случаев проходили при продолжении терапии лираглутидом.

Дети и подростки

В КИ, проведенном с участием подростков с ожирением в возрасте от 12 до 18 лет, 125 пациентов получали терапию лираглутидом в течение 56 недель.

В целом, частота развития, тип и степень тяжести нежелательных реакций у подростков с ожирением были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов. Рвота у подростков возникала в два раза чаще по сравнению со взрослыми пациентами.

Количество пациентов, сообщивших хотя бы об одном эпизоде клинически значимой гипогликемии, было выше в группе терапии лираглутидом (1,6 %) по сравнению с плацебо (0,8 %). Эпизодов тяжелой гипогликемии в ходе исследования выявлено не было.

Передозировка

По данным КИ и пострегистрационного применения лираглутида были зарегистрированы случаи передозировки при применении препарата в дозе до 72 мг (в 24 раза больше рекомендуемой дозы для коррекции массы тела).

Пациенты отмечали сильную тошноту, сильную рвоту и тяжелую гипогликемию.

В случае передозировки необходимо начать соответствующую поддерживающую терапию в соответствии с клиническими признаками и симптомами.

Пациента следует наблюдать на предмет клинических признаков дегидратации и контролировать концентрацию глюкозы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

In vitro лираглутид показал очень низкую способность к лекарственному фармакокинетическому взаимодействию, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома Р-450 (СYP), а также связыванием с белками плазмы.

Небольшая задержка опорожнения желудка при применении лираглутида может влиять на всасывание одновременно применяемых препаратов для

приема внутрь. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов, поэтому коррекции дозы не требуется.

Исследования взаимодействия проводили с применением лираглутида в дозе 1,8 мг. Влияние на скорость опорожнения желудка было одинаковым при применении лираглутида в дозе 1,8 мг и 3,0 мг ($AUC_{0-300 \text{ мин}}$ парацетамола). У нескольких пациентов, получавших лечение лираглутидом, отмечалось как минимум по одному эпизоду тяжелой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных лекарственных препаратов, которые применяются одновременно с лираглутидом.

Варфарин и другие производные кумарина

Исследования по взаимодействию не проводились. Не может быть исключено клинически значимое взаимодействие с действующими веществами с низкой растворимостью или узким терапевтическим индексом, такими как варфарин. В начале лечения лираглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется чаще проводить мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

Парацетамол (ацетаминофен)

Лираглутид не изменял общую экспозицию парацетамола после введения однократной дозы парацетамола 1000 мг. Максимальная концентрация (C_{max}) парацетамола была снижена на 31 %, а медиана t_{max} увеличена на 15 мин. Коррекции дозы при сопутствующем применении парацетамола не требуется.

Аторвастатин

Лираглутид не изменял общую экспозицию аторвастатина после применения однократной дозы аторвастатина 40 мг. Поэтому коррекции дозы аторвастатина при применении в сочетании с лираглутидом не требуется. C_{max} аторвастатина была снижена на 38 %, а медиана t_{max} увеличена с 1 ч до 3 ч при применении лираглутида.

Гризеофульвин

Лираглутид не изменял общую экспозицию гризеофульвина после применения однократной дозы гризеофульвина 500 мг. $C_{\max}$ гризеофульвина была увеличена на 37 %, а медиана $t_{\max}$ не изменилась. Коррекции дозы гризеофульвина и других соединений с низкой растворимостью и высокой проникающей способностью не требуется.

Дигоксин

Применение однократной дозы дигоксина 1 мг в сочетании с лираглутидом привело к уменьшению AUC дигоксина на 16 %, уменьшению $C_{\max}$ на 31 %. Медиана $t_{\max}$ дигоксина увеличилась с 1 ч до 1,5 ч. С учетом данных результатов коррекции дозы дигоксина не требуется.

Лизиноприл

Применение однократной дозы лизиноприла 20 мг в сочетании с лираглутидом привело к уменьшению AUC лизиноприла на 15 %, уменьшению $C_{\max}$ на 27 %. При применении лираглутида медиана $t_{\max}$ лизиноприла увеличилась с 6 ч до 8 ч. С учетом данных результатов коррекции дозы лизиноприла не требуется.

Пероральные контрацептивы

Лираглутид приводил к уменьшению $C_{\max}$ этинилэстрадиола и левоноргестрела на 12 % и 13 %, соответственно, после применения однократной дозы перорального гормонального контрацептивного препарата. $t_{\max}$ обоих лекарственных веществ на фоне применения лираглутида увеличивалась на 1,5 ч. Не было отмечено клинически значимого влияния на системную экспозицию этинилэстрадиола или левоноргестрела. Таким образом, не ожидается влияния на контрацептивный эффект при совместном применении с лираглутидом.

Дети и подростки

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых пациентах.

Несовместимость

Лекарственные вещества, добавленные к лираглутиду, могут вызвать разрушение лираглутида. В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Панкреатит

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 ассоциировалось с развитием острого панкреатита.

Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. В случае подозрения на развитие панкреатита применение препарата Энлигрия® следует прекратить; в случае подтверждения острого панкреатита терапию препаратом Энлигрия® возобновлять не следует.

Холелитиаз и холецистит

В КИ была отмечена более высокая частота развития холелитиаза и холецистита у пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с получавшими плацебо пациентами. Это может быть частично объяснено тем, что значительное снижение массы тела при применении лираглутида может увеличить риск развития холелитиаза и, следовательно, холецистита. Холелитиаз и холецистит могут привести к госпитализации и холецистэктомии.

Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах холелитиаза и холецистита.

Заболевания щитовидной железы

В ходе КИ с участием пациентов с СД2 были отмечены нежелательные реакции со стороны щитовидной железы, включая увеличение концентрации кальцитонина в сыворотке крови, зоб и новообразование щитовидной железы, в особенности у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы. У пациентов с заболеваниями щитовидной железы лираглутид следует

применять с осторожностью.

В постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших лираглутид, были отмечены случаи медуллярного рака щитовидной железы. Имеющихся данных недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения медуллярного рака щитовидной железы с применением лираглутида у человека. Препарат Энлигрия® противопоказан к применению у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном, и множественной эндокринной неоплазией 2 типа. Необходимо проинформировать пациента о риске медуллярного рака щитовидной железы и о симптомах опухоли щитовидной железы (уплотнения в области шеи, дисфагия, одышка, непроходящая охриплость голоса).

Текущий контроль концентрации кальцитонина в сыворотке крови или ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы не имеют существенного значения для раннего выявления медуллярного рака щитовидной железы у пациентов, применяющих лираглутид. Значительное повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови может свидетельствовать о наличии медуллярного рака щитовидной железы, пациенты с медуллярным раком щитовидной железы обычно имеют концентрацию кальцитонина более 50 нг/л. При выявлении повышения концентрации кальцитонина в сыворотке крови необходимо провести дальнейшее обследование пациента. Пациенты с узлами щитовидной железы, выявленными при медосмотре или при УЗИ щитовидной железы, также должны быть дополнительно обследованы.

Частота сердечных сокращений

В КИ было отмечено увеличение ЧСС (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»). Следует проводить контроль ЧСС с интервалами, соответствующими обычной клинической практике. Пациентов следует проинформировать о симптомах тахикардии (ощущение сердцебиения или ощущение учащенного сердцебиения в покое). У пациентов

с клинически значимой постоянной тахикардией в состоянии покоя следует прекратить терапию препаратом Энлигрия®.

Дегидратация

Признаки и симптомы дегидратации, включая нарушение функции почек и острую почечную недостаточность, были отмечены у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1.

Пациенты, получающие препарат Энлигрия®, должны быть проинформированы о потенциальном риске дегидратации, связанном с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, и о необходимости профилактики гиповолемии.

Гипогликемия у пациентов с СД2

Риск развития гипогликемии может быть выше у пациентов с СД2, получающих лираглутид в комбинации с инсулином и/или производными сульфонилмочевины. Этот риск может быть уменьшен путем снижения дозы инсулина и/или производного сульфонилмочевины.

Дети и подростки

Сообщалось об эпизодах клинически значимой гипогликемии у подростков (≥ 12 лет), получавших терапию лираглутидом. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах гипогликемии и соответствующих действиях.

Гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин

У пациентов с СД препарат Энлигрия® не должен применяться в качестве замены инсулина.

Сообщалось о диабетическом кетоацидозе у инсулинзависимых пациентов после быстрой отмены или снижения дозы инсулина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вспомогательные вещества

Препарат Энлигрия® содержит менее 1 ммоль (23 мг)/доза натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

Суицидальные мысли и поведение

В ходе КИ 6 (0,2 %) из 3384 пациентов, получавших лираглутид, сообщили о появлении суицидальных мыслей, один из пациентов предпринял попытку суицида. У пациентов (1941 человек), получавших плацебо, это отмечено не было. Пациентов необходимо контролировать в отношении появления или ухудшения депрессии, суицидальных мыслей или поведения, и/или любых неожиданных изменений в настроении или поведении. У пациентов с суицидальными мыслями или поведением применение препарата Энлигрия® следует прекратить.

Противопоказано применять препарат Энлигрия® у пациентов с суицидальными попытками или активными суицидальными мыслями в анамнезе.

Рак молочной железы (РМЖ)

В ходе КИ сообщалось о подтвержденном РМЖ у 14 (0,6 %) из 2379 женщин, получавших лираглутид, по сравнению с 3 (0,2 %) из 1300 женщин, получавших плацебо, включая инвазивный рак (11 случаев у женщин, получавших лираглутид, и 3 случая у женщин, получавших плацебо) и внутрипротоковую карциному *in situ* (3 случая у женщин, получавших лираглутид, и 1 случай у женщины, получавшей плацебо). Большинство случаев рака были эстроген- и прогестерон зависимыми. Невозможно определить, были ли эти случаи связаны с применением лираглутида из-за их слишком небольшого количества.

Кроме того, нет достаточных данных, чтобы определить, оказывает ли лираглутид влияние на уже существующие новообразования молочной железы.

Папиллярный рак щитовидной железы

В ходе КИ сообщалось о подтвержденной папиллярной карциноме щитовидной железы у 7 (0,2 %) из 3291 пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с отсутствием ее в группе пациентов, получавших плацебо

(1843 пациента). Из всех случаев 4 карциномы были менее 1 см в наибольшем диаметре и 4 были диагностированы по результатам гистологии после проведенной по медицинским показаниям тиреоидэктомии.

Неоплазии ободочной и прямой кишки

В ходе КИ сообщалось о подтвержденных доброкачественных неоплазиях ободочной и прямой кишки (преимущественно аденомах ободочной кишки) у 17 (0,5 %) из 3291 пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 4 (0,2 %) из 1843 пациентов, получавших плацебо. Было зарегистрировано два подтвержденных случая злокачественной карциномы ободочной и прямой кишки (0,1 %) у пациентов, получавших лираглутид, и ни одного у пациентов, получавших плацебо.

Нарушения сердечной проводимости

В ходе КИ у 11 (0,3 %) из 3384 пациентов, получавших лираглутид, сообщалось о развитии нарушений сердечной проводимости, таких как атриовентрикулярная блокада 1 степени, блокада правой ножки пучка Гиса или блокада левой ножки пучка Гиса. У пациентов (1941 человек), получавших плацебо, о развитии нарушений сердечной проводимости не сообщалось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Лираглутид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако существует риск возникновения головокружения, в основном в течение первых 3 месяцев лечения препаратом Энлигрия®. При возникновении головокружения следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или работе с механизмами.

В связи с риском развития гипогликемии при применении препарата, особенно при комбинированном применении с препаратами сульфонилмочевины у

пациентов с СД2, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Руководство по применению

Препарат Энлигрия® нельзя применять, если он выглядит иначе, чем прозрачная бесцветная или коричневого цвета жидкость.

Препарат Энлигрия® нельзя применять, если он подвергся замораживанию.

Шприц-ручка предназначена для введения препарата Энлигрия® в картриджах 3,0 мл. Совместима с любыми иглами для шприц-ручек.

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.

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 6 мг/мл.

По 3 мл препарата в картриджи из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 3 мл, укупоренные плунжерами из бромбутиловой резины с одной стороны и дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена, обкатанные алюминиевыми колпачками, с другой стороны.

Картриджи устанавливают в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций.

Каждая пластиковая мультидозовая одноразовая шприц-ручка для многократных инъекций градуирована для возможности установки следующих вариантов доз на одно введение: 0,6 мг – 1,2 мг – 1,8 мг – 2,4 мг – 3,0 мг (шаг: 0,6 мг).

На каждую шприц-ручку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 6 пластиковых мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций в контурной ячейковой упаковке или без контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

Дополнительно пачка с пластиковыми мультидозовыми одноразовыми шприц-ручками для многократных инъекций может комплектоваться стерильными иглами для мультидозовой одноразовой шприц-ручки для одноразового использования в количестве 10, 15, 20, 25, 30 штук в контурной ячейковой упаковке или без контурной ячейковой упаковки.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке). Используемую шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С или в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С). Использовать в течение 1 месяца. Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Препарат не замораживать.

Срок годности

2,5 года.

Не применять по истечении срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес:

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства:

430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38-03-68

Адрес электронной почты: biohemic@promomed.pro

Адрес в сети в интернет: www.promomed.ru

ООО «Завод Медсинтез», Россия

Юридический адрес:

620028, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Кирова, стр. 28, пом. 205

Адрес места производства:

624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд. 15, стр. 3

Телефон: +7 (34370) 2-50-61

Факс: +7 (34370) 2-54-95

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04

(бесплатно)

Адрес электронной почты: reception@promomed.pro

Руководство по использованию предварительно заполненной шприц-ручки

Внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием шприц-ручки с препаратом Энлигрия®.

Шприц-ручка предназначена для введения препарата Энлигрия® в картриджах 3,0 мл.

Шприц-ручка совместима с любыми иглами для шприц-ручек.

Пожалуйста, ознакомьтесь с пошаговой инструкцией по применению шприц-ручек.

Если Вы слабовидящий или у Вас имеются серьезные проблемы со зрением, и Вы не можете различить цифры на счетчике дозы, не используйте шприц-ручку без посторонней помощи. Помочь Вам может человек с хорошим зрением, обученный использованию предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Энлигрия®.

Предварительно заполненная шприц-ручка содержит 18 мг лираглутида и позволяет выбрать дозы 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг и 3,0 мг.

Несоблюдение инструкции может привести к набору неточной дозы препарата.

Состав предварительно заполненной шприц-ручки



Рис. 1

1. Подготовка к применению

А. Потяните колпачок предварительно заполненной шприц-ручки, чтобы снять его. Не снимайте этикетку с предварительно заполненной шприц-ручки.

Б. Снимите защитную пленку с новой иглы (иглы могут не входить в комплект) (рис. 2).



Рис. 2. Части иглы

Прикрутите иглу непосредственно к держателю картриджа (рис. 3).

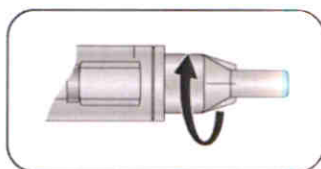


Рис. 3

Снимите внешний, затем внутренний колпачки иглы (рис. 4), не выбрасывайте внешний колпачок.

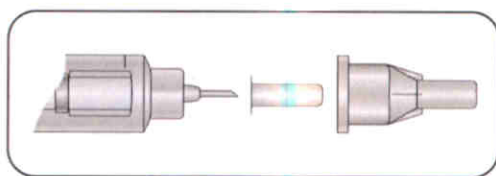


Рис. 4

В. Важно перед первым применением подготовить предварительно заполненную шприц-ручку к использованию, чтобы удалить весь воздух, который может быть внутри картриджа и иглы.

Медленно поворачивая селектор дозы, установите в окне селектора дозы символ «-», следующий после отметки 0 (рис. 5).

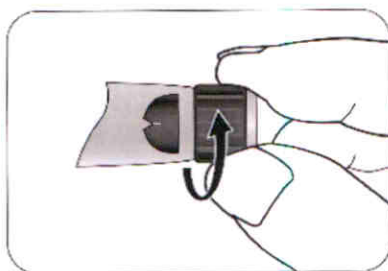


Рис. 5

Держите предварительно заполненную шприц-ручку иглой вверх. Нажмите спусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор, пока не появится капля препарата или нулевая отметка в окне селектора дозы не совместится с указателем на корпусе шприц-ручки. Если после этого на конце иглы не появился препарат, то повторите действия согласно пункту 1В до появления препарата на конце иглы (рис. 6).



Рис. 6

Теперь предварительно заполненная шприц-ручка готова к применению.

Если селектор дозы не вернется к нулевой отметке и препарат не появится на кончике иглы, то возможно, что используемая игла предварительно заполненной шприц-ручки непроходима. В этом случае следует удалить старую иглу и заменить на новую (иглы могут не входить в комплект). Затем повторите действия пункта 1В.

2. Введение дозы

А. Убедитесь, что указатель на корпусе предварительно заполненной шприц-ручки показывает на нулевую отметку в окне селектора дозы. Наберите необходимую дозировку.

Ошибочный набор дозы препарата в шприц-ручке может быть изменен вращением селектора дозы в любом направлении.

Перед инъекцией убедитесь, что указатель на корпусе показывает на нужное число единиц в окне селектора дозы.

Б. Введите иглу, пользуясь техникой инъекции, рекомендованной Вашим врачом. Нажмите спусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор,

пока нулевая отметка в окне селектора дозы не совместится с указателем на корпусе шприц-ручки. Посчитайте до 10 и вытащите иглу из кожи (рис. 7).

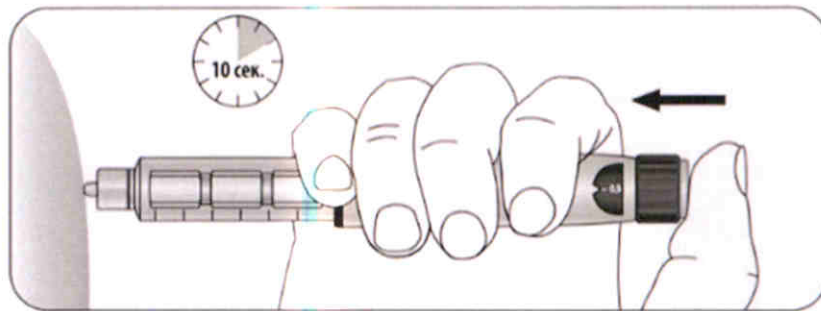


Рис. 7

Во время введения набранной дозы осуществляйте давление на спусковую кнопку большим пальцем кисти руки строго вдоль продольной оси шприц-ручки, не касаясь вращающихся деталей шприц-ручки, в т.ч. селектора дозы.

Если селектор дозы остановится до того, как нулевая отметка совместится с указателем, – это означает, что Вы не получили необходимую дозу препарата. При этом селектор дозы показывает число единиц, которое должно быть введено до полной дозы препарата.

3. Удаление иглы (иглы могут не входить в комплект)

Осторожно наденьте на иглу внешний колпачок и открутите иглу от предварительно заполненной шприц-ручки (рис. 8).

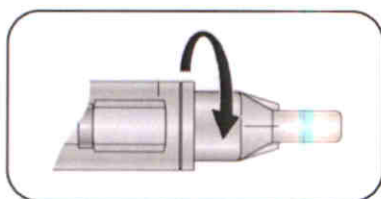


Рис. 8

Всегда проверяйте, чтобы игла была отсоединена. Наденьте колпачок предварительно заполненной шприц-ручки на место. Утилизация использованных игл должна производиться в соответствии с рекомендациями работников здравоохранения и санитарно-эпидемиологическими нормами.

4. Замена иглы (иглы могут не входить в комплект)

При каждой замене иглы следуйте пунктам 1Б и 1В.

Меры предосторожности

- Предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только после консультации с Вашим лечащим врачом.
- Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.
- В случае загрязнения резинового диска картриджа продезинфицируйте его антисептиком, дождитесь полного высыхания диска перед установкой иглы.
- Если есть подозрения, что используемый экземпляр предварительно заполненной шприц-ручки поврежден, следует использовать новую предварительно заполненную шприц-ручку.
- Перед каждой инъекцией убедитесь, что предварительно заполненная шприц-ручка содержит нужный препарат, прописанный Вашим лечащим врачом.
- Прочитайте и следуйте инструкции по медицинскому применению препарата. Всегда убеждайтесь, что предварительно заполненная шприц-ручка подготовлена к использованию в соответствии с руководством. Нарушение процедуры подготовки, предварительно заполненной шприц-ручки может привести к введению неточной дозы препарата.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу. Сразу после инъекции игла должна быть снята и утилизирована безопасным способом. Если игла останется на шприц-ручке, это может привести к ее засорению и повлиять на точность введения дозы.
- Если после отсоединения иглы от шприц-ручки Вы обнаружили утечку препарата, возможно, Вы ввели требуемое количество препарата не полностью. Не пытайтесь восполнить недополученную дозу препарата второй

инъекцией, так как в этом случае повышается риск передозировки препарата (см. раздел «Передозировка»).

Хранение и утилизация

- Предварительно заполненная шприц-ручка одноразовая должна всегда храниться со снятой иглой и в колпачке.
- Предварительно заполненную шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в инструкции по медицинскому применению.
- Предварительно заполненную мультидозовую одноразовую шприц-ручку, которую Вы используете в настоящее время, следует хранить при температуре не выше 30 °С или в холодильнике (от 2 до 8 °С). Использовать в течение 1 месяца, предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания.
- Очищайте шприц-ручку влажной тканью. Не погружайте шприц-ручку в воду.
- Предварительно заполненные шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.
- Храните предварительно заполненные шприц-ручки в местах, недоступных для детей.
- Утилизируйте использованные иглы в их защитных от прокалывания колпачках, или как рекомендовано лечащим врачом.

Пустые шприц-ручки не должны использоваться повторно. Утилизируйте использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл и в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Руководитель отдела регистрации и
регуляторных отношений



Т.В. Лютова