

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Весфол, 6 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лираглутид.

Каждый 1 мл раствора содержит 6 мг лираглутида.

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 18 мг лираглутида в 3 мл раствора.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Весфол показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с индексом массы тела (ИМТ):

- ≥ 30 кг/м² (ожирение) или
- ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м² (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет, сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ во сне.

Препарат Весфол 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 свыше 60 кг и
- ожирением (ИМТ, соответствующий ≥ 30 кг/м² для взрослых согласно международным пороговым значениям)*.

*Пороговое значение ИМТ согласно данным IOTF (Международная ассоциация по изучению ожирения) для ожирения в зависимости от пола в возрасте от 12 до 18 лет.

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

Возраст (количество лет)	ИМТ	
	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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки. Дозу увеличивают до 3 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 Весфол в суточной дозе больше 3 мг не рекомендуется.

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

Таблица 2. Схема увеличения дозы

Неделя	Вводимая доза
Неделя 1	0,6 мг один раз в сутки

Неделя	Вводимая доза
Неделя 2	1,2 мг один раз в сутки
Неделя 3	1,8 мг один раз в сутки
Неделя 4	2,4 мг один раз в сутки
С 5-й недели и далее	3,0 мг один раз в сутки (терапевтическая доза)

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 Весфол со следующей запланированной дозы. Не следует вводить дополнительную или повышенную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Пациенты с СД2

Препарат Весфол не следует применять в комбинации с другими агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

В начале терапии препаратом Весфол рекомендуется уменьшить дозу одновременно применяемого 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 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется. Опыт применения лираглутида у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен, применение лираглутида у этих пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени (клиренс креатинина [КК] ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Применение лираглутида у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Применение лираглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени противопоказано (см. раздел 4.3 и 5.2). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести лираглутид следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4 и 5.2).

Дети и подростки

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 Весфол следует увеличивать до тех пор, пока не будет достигнуто значение 3 мг (терапевтическая доза) или максимально переносимая доза.

Применение препарата Весфол в суточной дозе больше 3 мг не рекомендуется.

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

Безопасность и эффективность применения лираглутида у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

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

Препарат Весфол 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.

Инструкция для пациентов по применению препарата Весфол

Внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Весфол.

Используйте шприц-ручку только после того, как Вы научитесь ею пользоваться под руководством врача или медсестры.

Начните с проверки маркировки на этикетке шприц-ручки, чтобы **убедиться, что она содержит препарат Весфол 6 мг/мл**, а затем внимательно изучите представленные ниже иллюстрации, на которых показаны различные детали шприц-ручки и иглы.

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 Весфол.

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 мг.

Шприц-ручка с препаратом Весфол подходит для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® длиной до 8 мм и толщиной до 32G (0,25/0,23 мм).

Иглы не входят в состав упаковки.

Важная информация



Обратите особое внимание на информацию, отмеченную такими значками, это очень важно для безопасного использования шприц-ручки.

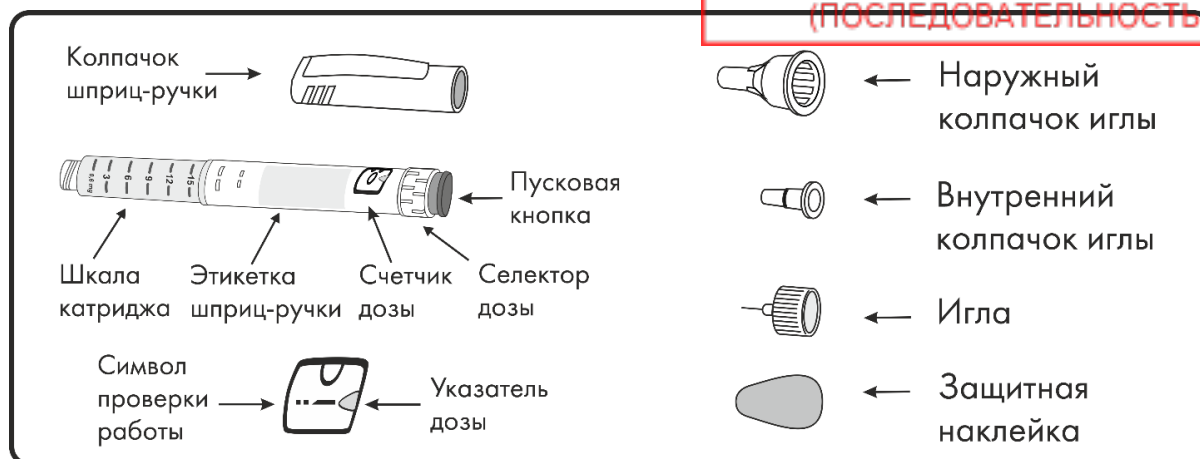


Рисунок 1.

1. Подготовка шприц-ручки к инъекции

Проверьте название и цветовой код на этикетке шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится лираглутид. Это особенно важно в том случае, если Вы применяете разные инъекционные препараты. Применение неправильного препарата может быть вредным для Вашего здоровья.

Снимите колпачок со шприц-ручки (Рисунок 4).

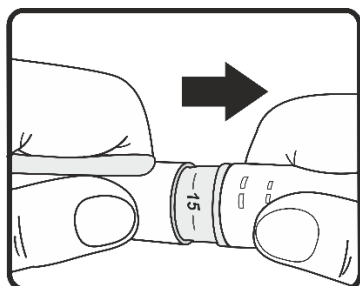


Рисунок 2.

Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку (Рисунок 5).

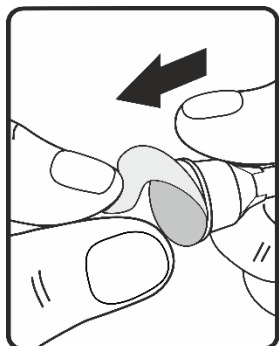


Рисунок 3.

Аккуратно и плотно накрутите иглу на шприц-ручку (Рисунок 6).

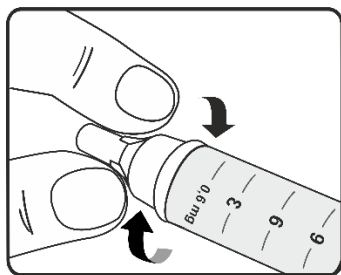


Рисунок 4.

Снимите наружный колпачок иглы и отложите его в сторону, не выбрасывая (Рисунок 7). Он понадобится Вам после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц- ручки.

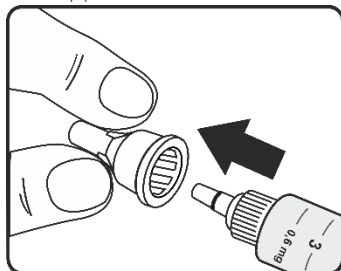


Рисунок 5.

Снимите внутренний колпачок иглы и выбросьте его (Рисунок 8). Если Вы попытаетесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу, Вы можете уколаться.

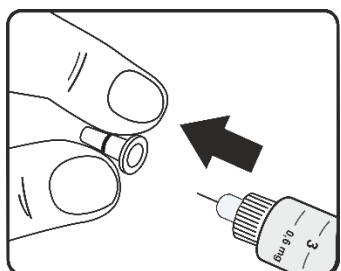


Рисунок 6.

⚠ При каждой инъекции всегда используйте новую иглу. Такая мера уменьшает риск загрязнения, инфицирования, утечки препарата из шприц-ручки, закупорки игл и гарантирует точность дозирования.

⚠ Обращайтесь с иглой аккуратно, чтобы не погнуть или не повредить её перед использованием.

⚠ Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколаться.

2. Уход за шприц-ручкой

- Не пытайтесь самостоятельно починить шприц-ручку или разобрать её на части.
- Предохраняйте шприц-ручку от попадания пыли, загрязнений и всех видов жидкостей.
- Шприц-ручку можно очищать тканью, смоченной мягким моющим средством.
- Не погружайте шприц-ручку в жидкость, не мойте и не смазывайте её, так как это может повредить механизм.

⚠ Важная информация

- Не передавайте шприц-ручку и иглы другим лицам.
- Храните шприц-ручку в недоступном для всех, а в особенности для детей, месте.

3. Проверка работы новой шприц-ручки

Всегда производите проверку работы шприц-ручки, как показано ниже, прежде чем использовать новую шприц-ручку для инъекций.

Если Вы уже используете шприц-ручку, переходите к этапу 4. «Установка дозы».

Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока в индикаторном окошке символ проверки работы не поравняется с указателем дозы (Рисунок 9).

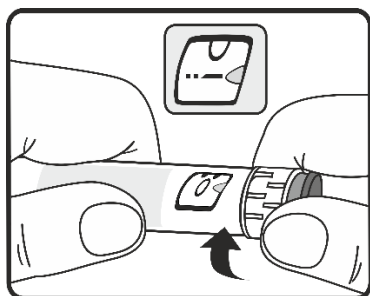


Рисунок 7.

Держа шприц-ручку иглой вверх, несколько раз постучите по картриджу пальцем, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа (Рисунок 10).

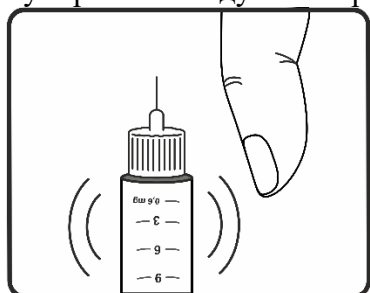


Рисунок 8.

Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимайте пусковую кнопку до тех пор, пока в индикаторном окошке напротив указателя дозы не появится 0 мг (Рисунок 11).

На конце иглы должна появиться капля препарата.

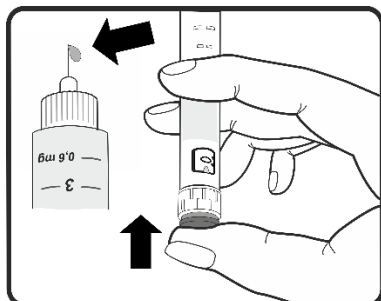


Рисунок 9.

Если капля не появилась, повторяйте операции, указанные на рисунках 9–11, пока на конце иглы не появится капля препарата. Если после 4 повторов указанных операций капля препарата на конце иглы так и не появилась, поменяйте иглу на новую и повторите операции, указанные на рисунках 9–11, ещё раз.

Если капля препарата на конце иглы так и не появилась, это означает, что шприц-ручка неисправна и Вы должны использовать новую шприц-ручку.

⚠ Если Вы уронили шприц-ручку на твёрдую поверхность или у Вас появились сомнения в её полной исправности, прежде чем начать введение препарата, прикрепите новую одноразовую иглу и осуществите проверку работы шприц-ручки.

4. Установка дозы

Прежде всего, удостоверьтесь, что в индикаторном окошке 0 мг находится напротив указателя дозы.

Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока нужная доза (0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3 мг) в индикаторном окошке не поравняется с указателем дозы (Рисунок 12).

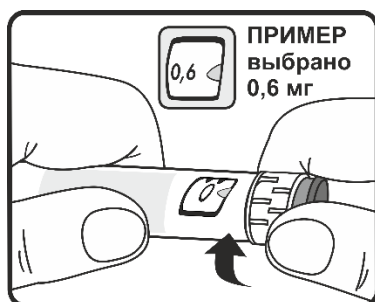


Рисунок 10.

Исправить ошибочно установленную дозу можно путём вращения селектора дозы вперёд или назад до тех пор, пока цифры нужной Вам дозы в индикаторном окошке не поравняются с указателем дозы. Максимальная доза, которую можно установить, составляет 3 мг.

При каждом повороте селектора дозы раздаются щелчки, звук щелчков зависит от того, в какую сторону вращается селектор дозы (вперёд, назад или, если набранная доза превышает количество мг препарата, оставшихся в шприц-ручке). Не считайте щелчки шприц-ручки.

При вращении селектора дозы назад соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы препарата.

Если селектор дозы остановился до того, как в индикаторном окошке напротив указателя дозы появилась нужная Вам доза, это означает, что оставшегося в шприц-ручке препарата не хватает для введения полной дозы. В таком случае Вам следует выполнить одно из двух описанных ниже действий:

Ввести нужную дозу в два приёма:

Вращайте селектор дозы в любом направлении до тех пор, пока доза 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг или 2,4 мг не окажется напротив указателя дозы. Сделайте инъекцию. Затем подготовьте новую шприц-ручку для второй инъекции и введите остаток дозы препарата (в миллиграммах) для того, чтобы завершить введение полной дозы.

Вы можете разделить дозу препарата между используемой и новой шприц-ручкой, только если Вас этому обучили или если это рекомендовал врач. Используйте калькулятор для планирования доз. Если Вы неправильно разделите дозу, Вы можете ввести недостаточное или слишком большое количество препарата.

Сделать инъекцию полной дозы препарата с помощью новой шприц-ручки:

Если селектор дозы остановился до того, как в индикаторном окошке напротив указателя дозы появились цифры 0,6 мг, подготовьте для инъекции новую шприц-ручку и введите полную дозу препарата с помощью новой шприц-ручки.

 Не пытайтесь выбрать другие дозы, кроме доз 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3 мг. Цифры в индикаторном окошке должны находиться точно напротив указателя дозы – такое положение гарантирует, что Вы получите правильную дозу препарата.

Селектор дозы при вращении издаёт щелчки. Не используйте эти щелчки для отмеривания дозы препарата, необходимой для инъекции.

Не используйте шкалу картриджа для отмеривания дозы препарата для инъекции – она показывает недостаточно точные значения.

5. Введение препарата

Введите иглу под кожу, используя технику инъекций, рекомендованную врачом или медсестрой. Затем следуйте инструкциям, данным ниже:

Нажмите пусковую кнопку до упора, пока в индикаторном окошке напротив указателя дозы не появится 0 мг. Будьте осторожны: не дотрагивайтесь пальцами до индикаторного окошка и не нажимайте на селектор дозы – это может вызвать блокировку механизма шприц-ручки (Рисунок 13).

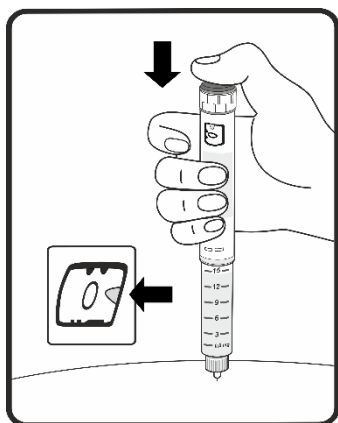


Рисунок 11.

Держите пусковую кнопку в нажатом до упора состоянии, а иглу под кожей в течение минимум 6 секунд (Рисунок 14). Это обеспечит введение полной дозы препарата.

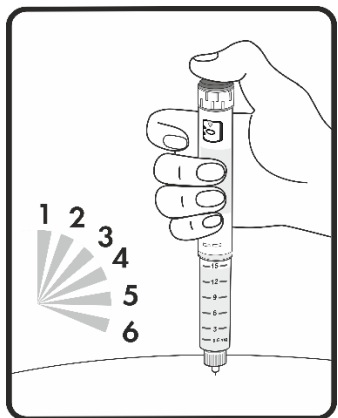


Рисунок 12.

Извлеките иглу из-под кожи (Рисунок 15).

Вы можете увидеть каплю препарата на конце иглы.

Это нормальное явление, которое никак не влияет на дозу препарата, которую Вы только что ввели.

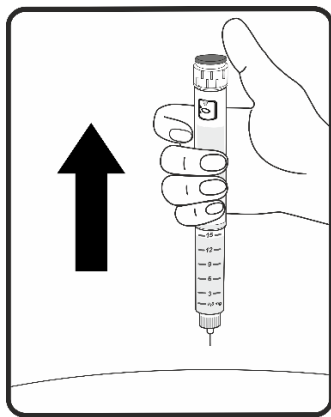


Рисунок 13.

Введите конец иглы внутрь наружного колпачка иглы, не дотрагиваясь до иглы и колпачка (Рисунок 16).

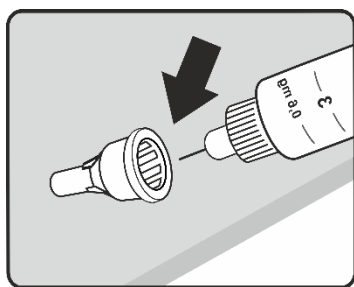


Рисунок 14.

Когда игла полностью окажется внутри колпачка, осторожно наденьте колпачок (Рисунок 17).

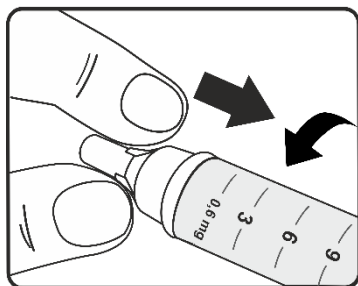


Рисунок 15.

Затем отвинтите иглу. Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и закройте шприц-ручку колпачком (Рисунок 18).

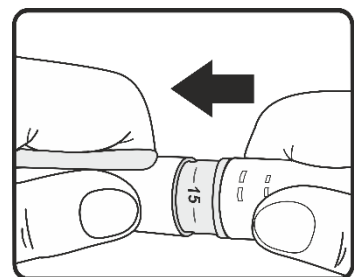


Рисунок 16.

Если шприц-ручка пуста, отвинтите иглу и, соблюдая меры предосторожности, выбросьте пустую шприц-ручку без иглы.

Соблюдайте местные требования по утилизации использованных медицинских материалов.

-  **Удаляйте использованную иглу после каждой инъекции и не храните шприц-ручку с присоединённой иглой.**
-  Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, утечки препарата из шприц-ручки и закупорки игл. Кроме того, это обеспечит точность дозирования.
-  Лица, осуществляющие уход за больным, **должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью**, чтобы избежать случайных уколов и перекрёстного инфицирования.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лираглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- медулярный 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;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- хроническая сердечная недостаточность 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;
- беременность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе.

Контроль применения препарата

Для улучшения контроля применения лекарственного препарата Весфол следует четко указывать название и номер серии применяемого препарата.

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 лираглутида следует прекратить; в случае подтверждения острого панкреатита терапию лираглутидом возобновлять не следует.

Холелитиаз и холецистит

В клиническом исследовании (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. Лираглутид 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 (ЧСС)

В КИ было отмечено увеличение ЧСС (см. раздел 5.1).

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 лираглутидом.

Дегидратация

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

Пациенты, получающие лираглутид, должны быть проинформированы о потенциальном риске дегидратации, связанном с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (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.

Гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом (СД), получавших инсулин

У пациентов с СД лираглутид не должен применяться в качестве замены инсулина.

Сообщалось о диабетическом кетоацидозе у инсулинзависимых пациентов после быстрой отмены или снижения дозы инсулина (см. раздел 4.2).

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 лираглутида следует прекратить.

Противопоказано применять лираглутид 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 внутрипротоковая карцинома 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.

Реакции со стороны печени и желчевыводящих путей

При применении агонистов рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Р) возможно развитие желчекаменной болезни, холецистита, холангита и холестатической желтухи. При появлении абдоминальных симптомов, таких как боли в животе, следует принять соответствующие меры, например, при

необходимости провести детальное обследование с целью выяснения причины с помощью визуализирующих диагностических методов и т. д.

Аспирация в сочетании с общей анестезией или глубокой седацией

Сообщалось о случаях аспирации в легкие у пациентов, принимающих агонисты рецепторов ГПП-1 под общей анестезией или глубокой седацией. Таким образом, повышенный риск остаточного желудочного содержимого вследствие замедленной эвакуации содержимого желудка следует учитывать перед проведением процедур с применением общей анестезии или глубокой седации.

Вспомогательные вещества

Препарат Весфол содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

In vitro лираглутид показал очень низкую способность к лекарственному фармакокинетическому взаимодействию, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома P-450 (CYP), 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 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.

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 времени достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) 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 площади под кривой «концентрация-время» (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 у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению лираглутида у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение лираглутида в период беременности противопоказано. При планировании или наступлении беременности терапию препаратом Весфол необходимо прекратить.

Лактация

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, лираглутид противопоказан во время грудного вскармливания.

Фертильность

За исключением незначительного уменьшения числа живых зародышей, результаты исследований на животных не указывают на наличие неблагоприятного влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 лираглутидом. При возникновении головокружения следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или работе с механизмами.

В связи с риском развития гипогликемии при применении лираглутида, особенно при комбинированном применении с препаратами сульфонилмочевины у пациентов с СД2, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

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 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 3 представлен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе исследований у 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов

Класс систем органов в соответствии с MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
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			

Класс систем органов в соответствии с MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия		
Нарушения со стороны ЖКТ	Тошнота Рвота Диарея Запор	Сухость во рту Диспепсия Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Боль в верхних отделах живота Метеоризм Отрыжка Вздутие живота	Панкреатит*** Задержка опорожнения желудка****		Кишечная непроходимость*****
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Холелитиаз***	Холецистит***		Холангит, холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Крапивница		Амилоидоз кожи
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Острая почечная недостаточность Нарушение функции почек	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакции в месте инъекции Астения Утомляемость	Недомогание		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности липазы Повышение активности амилазы			

*Гипогликемия (на основании отмеченных пациентами симптомов и не подтвержденная измерениями концентрация 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 4.4.

****В соответствии с фазами 2, 3а и 3б контролируемого КИ.

***** Нежелательные реакции из пострегистрационных источников.

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 $\leq 3,9$ 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 дозировке 3 мг в сутки), 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 3 мг в сутки. 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 3 мг в сутки, 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 3 мг в сутки, и у 60,0 % пациентов, получавших плацебо.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

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 4.3).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Пациенты отмечали сильную тошноту, сильную рвоту и тяжелую гипогликемию.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Код АТХ: A10BJ02.

Механизм действия

Действующее вещество препарата Весфол – лираглутид – представляет собой ацилированный аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом твердофазного химического синтеза. Лираглутид является агонистом ГПП-1R и имеет 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. Лираглутид связывается и активирует ГПП-1R. Лираглутид устойчив к метаболическому распаду, период его полувыведения из плазмы после подкожного введения составляет 13 ч. Фармакокинетический профиль лираглутида, позволяющий вводить его пациентам 1 раз в сутки, является результатом самоассоциации, в результате которой происходит замедленное всасывание лираглутида; связывания с белками плазмы; а также устойчивости к дипептидилпептидазе-4 и нейтральной эндопептидазе.

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи, а ГПП-1R расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита. В исследованиях на животных периферическое введение лираглутида приводило к захвату лираглутида в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела.

ГПП-1R 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.

Фармакодинамические эффекты

В долгосрочных 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 (ИМТ 30–40 кг/м²) без 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 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 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 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 мг, в то время как при применении плацебо наблюдалось ее снижение. Все изученные эффекты от проводимой терапии были статистически значимыми в пользу лираглутида 3 мг.

Влияние на концентрацию глюкозы натощак и нарастающую концентрацию глюкозы у пациентов с СД2 типа с избыточной массой тела и 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

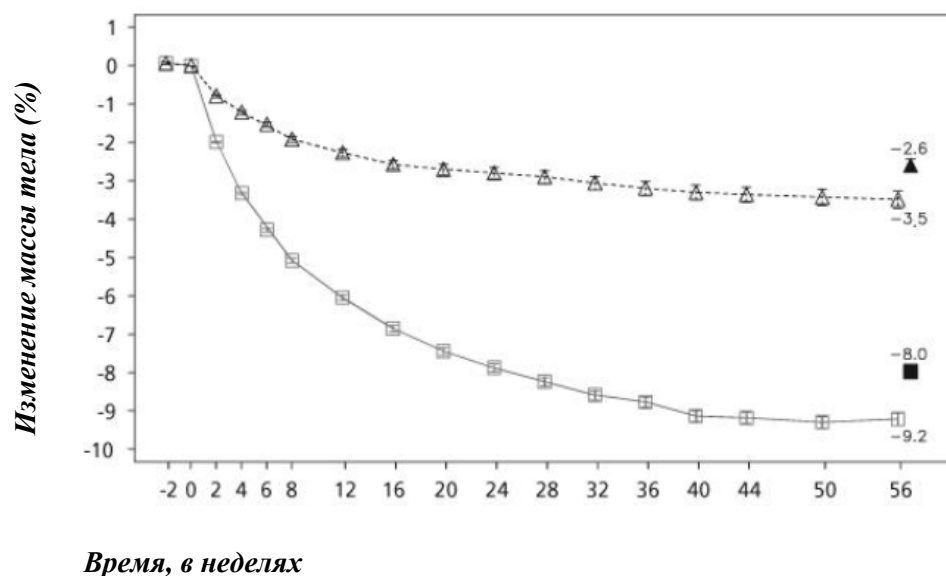
использованием таких методов измерения, как гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток (НОМА-B) и соотношение концентраций проинсулина и инсулина.

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).



□ Лираглутид △ Плацебо ■ ▲ Метод переноса данных последнего наблюдения.

Значения, наблюдаемые у пациентов, завершивших каждый запланированный визит

Рисунок 17. 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 (3 мг)

В двух исследованиях продолжительностью 56 недель после 12 недель терапии лираглутидом в дозе 3 мг 67,5 % и 50,4 % пациентов достигли снижения массы тела не менее чем на 5 %. Среднее снижение массы тела у этих пациентов, завершивших исследование, 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 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.

СД2 развился у 0,2 % пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 1,1 % в группе плацебо. 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 при продолжении 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 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 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 HbA1c <7 % и ≤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 натошак.

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 составило 3,1 ммоль/л при применении лираглутида и 0,7 ммоль/л при применении плацебо; увеличение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности 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 лираглутидом. В КИ у 2,5 % пациентов, получавших лираглутид, появились антитела к лираглутиду. Образование антител не привело к снижению эффективности лираглутида.

Оценка сердечно-сосудистых событий

Большие сердечно-сосудистые события (БССС) 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 БССС у пациентов, получавших лираглутид, и 10 БССС – у получавших плацебо пациентов. ОР с 95 %

ДИ составил 0,33 при применении лираглутида по сравнению с плацебо. В КИ 3 фазы среднее увеличение 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 СД: оценка сердечно-сосудистых рисков» (LEADER®).

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

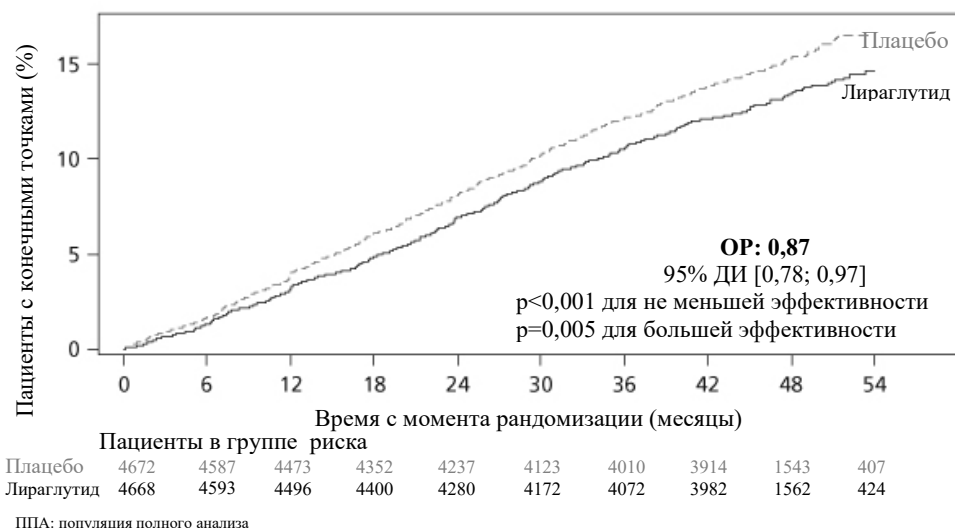


Рисунок 18. График Каплан-Мейера – время до возникновения первого БССС – Популяция полного анализа.

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

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 физический и психологический компоненты качества жизни.

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 4.2).

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. Больше 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 лираглутида

наблюдалось восстановление массы тела при применении лираглутида по сравнению с плацебо (оценивалось как изменение стандартного отклонения ИМТ).

Исходя из переносимости, для большинства пациентов (82,4 %) доза лираглутида была увеличена, и они продолжили получать дозу 3 мг, для остальных пациентов доза была увеличена, и они продолжили получать лираглутид в диапазоне доз от 2,4 мг до 0,6 мг.

После 56 недель терапии лираглутидом 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 лираглутида.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание лираглутида после подкожного введения происходит медленно, $t_{\max}$ – около 11 ч после введения. У пациентов с ожирением (ИМТ 30–40 кг/м²) после введения лираглутида в дозе 3 мг средняя равновесная концентрация лираглутида (AUC_{0-24}) достигает приблизительно 31 нмоль/л. В диапазоне доз от 0,6 мг до 3 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 мг составляет 20–25 л (у лиц с массой тела около 100 кг). Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>98 %).

Биотрансформация

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

Элиминация

Лираглутид метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам 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 мг лираглутида составляет приблизительно 0,9–1,4 л/ч, период полувыведения составляет примерно 13 ч.

Особые группы пациентов

Лица 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 мг.

Пол

Основываясь на данных популяционного фармакокинетического анализа, у женщин скорректированный по массе тела клиренс лираглутида после подкожного введения в дозе 3 мг на 24 % меньше, чем у мужчин. На основании данных по ответной реакции на воздействие лираглутида, 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 мг.

Масса тела

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

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

Печеночная недостаточность

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.

Почечная недостаточность

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 (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 мг оценивались в КИ у подростков с ожирением в возрасте от 12 лет 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 лет до 11 лет (13 пациентов, масса тела 54–87 кг). Экспозиция лираглутида 3 мг у детей в возрасте от 7 лет до 11 лет была сопоставима с наблюдаемой у взрослых пациентов после поправки на массу тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфат дигидрат

Фенол

Пропиленгликоль

Хлородородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике, но не рядом с морозильной камерой). Не замораживать.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °C или от 2 до 8 °C (в холодильнике) в течение 4 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

Шприц-ручка: по 3 мл в картридж из стекла I гидролитического класса, укупоренные хлорбутиловым/полиизопреновым диском с одной стороны и бромбутиловым стоппером с другой стороны. Картридж запаян в пластиковую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций с колпачком.

По 3 или 5 пластиковых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Картонная пачка может быть снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Рус Биофарм»

664009, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Ширямова, д. 36, офис 204.

Телефон: 8 (499) 400 16 99, 8 (496) 218 19 19

E-mail: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

Адрес: 141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

Адрес: 050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

Адрес: 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

Адрес: 0056, г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Весфол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.