

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛІРАСЛІМ**  
**(LIRASLIM)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ліраглутид;

1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду.

Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл;

*допоміжні речовини:* дикалію гідрофосфат, фенол, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин, практично вільний від видимих частинок.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії*

Ліраглутид є аналогом ГПП-1 з послідовністю амінокислот на 97 % гомологічною людському ГПП-1, що зв'язується з ГПП-1-рецепторами та активує їх. ГПП-1-рецептор є мішенню для нативного ГПП-1 (гормону інкретину, що ендогенно секретується), який потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. На відміну від нативного ГПП-1, фармакокінетика і фармакодинаміка ліраглутиду у людей дає можливість вводити його 1 раз на добу. Пролонгована дія введеного підшкірно ліраглутиду обумовлена трьома механізмами: самоасоціацією, що уповільнює всмоктування, зв'язуванням з альбуміном крові та підвищеною стійкістю до дії ферментів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) і нейтральної ендопептидази, що проявляється в тривалому періоді напіввиведення ліраглутиду з плазми крові.

Дія ліраглутиду опосередковується специфічною взаємодією з ГПП-1-рецепторами, що призводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну залежно від глюкози й одночасно знижує неадекватно високу секрецію глюкагону також залежно від рівня глюкози в крові. При високій концентрації глюкози в крові секреція інсуліну підвищується, а глюкагону – знижується. Навпаки, при гіпоглікемії ліраглутид знижує секрецію інсуліну, але не впливає на секрецію глюкагону. Механізм зниження рівня глюкози в крові включає також незначне уповільнення випорожнення шлунка. Ліраглутид зменшує масу тіла і масу жиру за рахунок механізмів зниження відчуття голоду і споживання енергії.

ГПП-1 є фізіологічним регулятором апетиту та споживання їжі, але точний механізм його дії повністю не встановлений. У дослідженнях на тваринах периферійне введення ліраглутиду призвело до його накопичення в специфічних ділянках мозку, залучених до регуляції апетиту, де ліраглутид завдяки специфічній активації рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) підвищував відчуття насичення і знижував ключові сигнали голоду, що спричиняло зниження маси тіла.

Рецептори ГПП-1 також експресуються у певних ділянках серця, судин, імунній системі та нирках. При моделюванні атеросклерозу у мишей ліраглутид запобігав прогресуванню аортальної бляшки та знижував запалення в бляшці. Крім того, ліраглутид мав позитивний ефект на ліпіди плазми крові. Ліраглутид не зменшував розмір вже наявних бляшок.

### *Ефекти, обумовлені фармакодинамікою лікарського засобу*

Ліраглутид діє впродовж 24 годин і покращує контроль глікемії шляхом зниження рівня глюкози в крові натще і після їди у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

### *Клінічна ефективність та безпека*

Як поліпшення глікемічного контролю, так і зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності є невід'ємною частиною лікування цукрового діабету II типу.

Для оцінки впливу ліраглутиду на контроль рівня глікемії було проведено п'ять подвійно сліпих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень фази 3а за участю дорослих (див. таблицю 1). Лікування ліраглутидом сприяло клінічно і статистично достовірній, порівняно з плацебо, нормалізації рівня глікозильованого гемоглобіну  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ), концентрації глюкози в плазмі крові натще і після їди.

Ці дослідження були проведені за участю 3978 пацієнтів з цукровим діабетом II типу (2501 пацієнт отримувал ліраглутид): 53,7 % чоловіків, 46,3 % жінок, 797 пацієнтів (508 отримували ліраглутид) були у віці  $\geq 65$  років, а 113 пацієнтів (66 отримували ліраглутид) – у віці  $\geq 75$  років.

Було проведено додаткові дослідження дії ліраглутиду на 1901 пацієнта у чотирьох відкритих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях (відповідно 464, 658, 323 та 177 пацієнтів у кожному дослідженні), а також одне подвійне сліпе рандомізоване контрольоване клінічне дослідження пацієнтів з цукровим діабетом II типу із порушеннями функції нирок середньої тяжкості (279 пацієнтів).

Ліраглутид також застосовувався у великому кардіоваскулярному дослідженні (LEADER<sup>®</sup>) за участю 9340 пацієнтів з цукровим діабетом II типу з високим ризиком серцево-судинних захворювань.

### *Контроль глікемії*

#### *Монотерапія*

Монотерапія ліраглутидом протягом 52 тижнів спричинила статистично значуще і стійке зниження рівня  $HbA_{1c}$  порівняно з гліметіридом у дозі 8 мг (-0,84 % для дози 1,2 мг, 1,14 % при застосуванні дози 1,8 мг проти -0,51 % при застосуванні препарату порівняння) у пацієнтів, які раніше дотримувалися дієти та виконували фізичні вправи або отримували монотерапію пероральним цукрознижувальним засобом у дозі, що не перевищувала половину максимальної (див. таблицю 1).

#### *Комбінація з пероральними цукрознижувальними засобами*

Лікування протягом 26 тижнів ліраглутидом у поєднанні з метформіном, гліметіридом або комбінацією метформін і розиглітазон або інгібітор SGLT2  $\pm$  метформін дало можливість досягти статистично достовірного і стабільного зниження рівня  $HbA_{1c}$  порівняно з плацебо (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Застосування ліраглутиду в клінічних дослідженнях фази IIIa у монотерапії (52 тижні) та у поєднанні з пероральними цукрознижувальними засобами (26 тижнів)

|                                               | N   | Середній вихідний рівень $HbA_{1c}$ (%) | Зміна середнього рівня $HbA_{1c}$ порівняно з вихідним (%) | Пацієнти (%), які досягли рівня $HbA_{1c} < 7\%$ | Середня вихідна вага (кг) | Зміна середньої ваги порівняно з вихідною (кг) |
|-----------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Монотерапія</i>                            |     |                                         |                                                            |                                                  |                           |                                                |
| Ліраглутид 1,2 мг                             | 251 | 8,18                                    | -0,84*                                                     | 42,8 <sup>1</sup> ,<br>58,3 <sup>3</sup>         | 92,1                      | -2,05**                                        |
| Ліраглутид 1,8 мг                             | 246 | 8,19                                    | -1,14**                                                    | 50,9 <sup>1</sup> ,<br>62,0 <sup>3</sup>         | 92,6                      | -2,45**                                        |
| Гліметірид                                    | 248 | 8,23                                    | -0,51                                                      | 27,8 <sup>1</sup> ,<br>30,8 <sup>3</sup>         | 93,3                      | 1,12                                           |
| <i>Додавання до метформіну (2000 мг/добу)</i> |     |                                         |                                                            |                                                  |                           |                                                |

|                                                                                     |     |      |          |                                       |      |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|---------------------------------------|------|---------|
| Ліраглутид 1,2 мг                                                                   | 240 | 8,3  | -0,97†   | 35,3 <sup>1</sup> , 52,8 <sup>2</sup> | 88,5 | -2,58** |
| Ліраглутид 1,8 мг                                                                   | 242 | 8,4  | -1,00†   | 42,4 <sup>1</sup> , 66,3 <sup>2</sup> | 88,0 | -2,79** |
| Плацебо                                                                             | 121 | 8,4  | 0,09     | 10,8 <sup>1</sup> , 22,5 <sup>2</sup> | 91,0 | -1,51   |
| Глімепірид<br>4 мг/добу                                                             | 242 | 8,4  | -0,98    | 36,3 <sup>1</sup> , 56,0 <sup>2</sup> | 89,0 | 0,95    |
| <i>Додавання до глімепіриду (4 мг/добу)</i>                                         |     |      |          |                                       |      |         |
| Ліраглутид 1,2 мг                                                                   | 228 | 8,5  | -1,08**  | 34,5 <sup>1</sup> , 57,4 <sup>2</sup> | 80,0 | 0,32**  |
| Ліраглутид 1,8 мг                                                                   | 234 | 8,5  | -1,13**  | 41,6 <sup>1</sup> , 55,9 <sup>2</sup> | 83,0 | -0,23** |
| Плацебо                                                                             | 114 | 8,4  | 0,23     | 7,5 <sup>1</sup> , 11,8 <sup>2</sup>  | 81,9 | -0,10   |
| Розиглітазон<br>4 мг/добу                                                           | 231 | 8,4  | -0,44    | 21,9 <sup>1</sup> , 36,1 <sup>2</sup> | 80,6 | 2,11    |
| <i>Додавання до метформіну (2000 мг/добу) + розиглітазону (4 мг 2 рази на добу)</i> |     |      |          |                                       |      |         |
| Ліраглутид 1,2 мг                                                                   | 177 | 8,48 | -1,48    | 57,5 <sup>1</sup>                     | 95,3 | -1,02   |
| Ліраглутид 1,8 мг                                                                   | 178 | 8,56 | -1,48    | 53,7 <sup>1</sup>                     | 94,9 | -2,02   |
| Плацебо                                                                             | 175 | 8,42 | -0,54    | 28,1 <sup>1</sup>                     | 98,5 | 0,60    |
| <i>Додавання до метформіну (2000 мг/добу) + глімепіриду (4 мг/добу)</i>             |     |      |          |                                       |      |         |
| Ліраглутид 1,8 мг                                                                   | 230 | 8,3  | -1,33*   | 53,1 <sup>1</sup>                     | 85,8 | -1,81** |
| Плацебо                                                                             | 114 | 8,3  | -0,24    | 15,3 <sup>1</sup>                     | 85,4 | -0,42   |
| Інсулін гларгін <sup>4</sup>                                                        | 232 | 8,1  | -1,09    | 45,8 <sup>1</sup>                     | 85,2 | 1,62    |
| <i>Додавання до інгібітора SGLT2<sup>5</sup> ± метформін (≥ 1500 мг/добу)</i>       |     |      |          |                                       |      |         |
| Ліраглутид<br>1,8 мг                                                                | 203 | 8,00 | -1,02*** | 54,8***                               | 91,0 | -2,92   |
| Плацебо                                                                             | 100 | 7,96 | -0,28    | 13,9                                  | 91,4 | -2,06   |

\*Більш висока ефективність ( $p < 0,01$ ) проти активного препарату порівняння.

\*\*Більш висока ефективність ( $p < 0,0001$ ) проти активного препарату порівняння.

\*\*\*Більш висока ефективність ( $p < 0,001$ ) проти активного препарату порівняння.

† Не менша ефективність ( $p < 0,0001$ ) порівняно з активним препаратом порівняння.

<sup>1</sup> Всі пацієнти.

<sup>2</sup> Попередня монотерапія пероральним цукрознижувальним засобом.

<sup>3</sup> Пацієнти, що раніше дотримувалися дієти.

<sup>4</sup> Дослідження з інсуліном гларгіном було відкритим, і його дозування призначалося згідно з рекомендаціями щодо титрування інсуліну гларгіну.

<sup>5</sup> Додавання ліраглутиду до інгібітора SGLT2 досліджували в усіх зареєстрованих дозах інгібітора SGLT2.

Таблиця 2

#### Рекомендації з титрування інсуліну гларгіну

| Самовизначення концентрації глюкози в плазмі крові натще | Збільшення дози інсуліну гларгіну (МО) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| $\leq 5,5$ ммоль/л ( $\leq 100$ мг/дл), цільовий рівень  | Дозу не змінювати                      |
| $> 5,5$ і $< 6,7$ ммоль/л ( $> 100$ і $< 120$ мг/дл)     | 0–2 МО <sup>a</sup>                    |
| $\geq 6,7$ ммоль/л ( $\geq 120$ мг/дл)                   | 2 МО                                   |

<sup>a</sup> Відповідно до індивідуальних рекомендацій дослідника, наданих під час попереднього візиту, наприклад залежно від того, чи спостерігалася у пацієнта гіпоглікемія.

#### Комбінація з інсуліном

Під час клінічного дослідження тривалістю 104 тижні 57 % пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які отримували лікування інсуліном деглюдек у поєднанні з метформіном, досягли цільового рівня HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %, а решта пацієнтів продовжила участь у відкритому дослідженні тривалістю 26 тижнів, при цьому їм рандомізовано призначали додаткове лікування ліраглутидом або інсулін аспарт 1 раз на добу (з найбільшим прийомом їжі). У групі дослідження застосування інсуліну деглюдек з ліраглутидом дозу інсуліну зменшили на 20 % з метою мінімізації ризику гіпоглікемії. Додавання ліраглутиду сприяло статистично більшому зниженню рівня HbA<sub>1c</sub>: -0,73 % у разі прийому ліраглутиду та -0,4 % при застосуванні препарату порівняння та маси тіла -3,03 проти 0,72 кг відповідно. Частота випадків гіпоглікемії (на одного пацієнта протягом року застосування лікарського засобу)

статистично вірогідно була меншою при додаванні ліраглутиду порівняно з додаванням інсуліну аспарту 1 раз на добу (1 проти 8,15; відношення: 0,13; 95 % довірчий інтервал (ДІ): від 0,08 до 0,21).

У 52-тижневому клінічному дослідженні додавання інсуліну детеміру до ліраглутиду пацієнтам, які не досягли цільового рівня контролю глікемії при лікуванні лише ліраглутидом 1,8 мг та метформіном, сприяло зниженню рівня HbA<sub>1c</sub> на 0,54 % від його початкового рівня порівняно з таким у пацієнтів контрольної групи, які отримували ліраглутид 1,8 мг та метформін і у яких зниження становило 0,2 %. При цьому зниження маси тіла зберігалось. Відзначалося незначне збільшення кількості випадків легкої гіпоглікемії (0,23 проти 0,03 на пацієнто-рік відповідно).

У дослідженні LEADER® (див. підрозділ «Вплив на серцево-судинну систему» нижче) 873 пацієнти отримували попередньо змішаний інсулін (з пероральними цукрознижувальними засобами або без таких) на початку та протягом принаймні наступних 26 тижнів. Середній рівень HbA<sub>1c</sub> на початку становив 8,7 % при застосуванні ліраглутиду та плацебо. На 26-му тижні приблизна середня зміна рівня HbA<sub>1c</sub> становила -1,4 % та -0,5 % при застосуванні ліраглутиду та плацебо відповідно, з оціночною різницею у лікуванні -0,9 [-1; -0,7] 95 %. Профіль безпеки ліраглутиду в комбінації з попередньо змішаним інсуліном загалом був порівнянний з тим, що спостерігався при застосуванні плацебо в поєднанні з попередньо змішаним інсуліном (див. розділ «Побічні реакції»). Досвід лікування пацієнтів з порушеннями функції нирок

У подвійному сліпому дослідженні порівняння ефективності та безпеки ліраглутиду 1,8 мг та плацебо при додаванні до інсуліну та/або пероральних цукрознижувальних засобів пацієнтам із цукровим діабетом II типу, з порушеннями функції нирок середньої тяжкості ліраглутид показав кращі результати, ніж плацебо, щодо зниження рівня HbA<sub>1c</sub> після 26-тижневого лікування (відповідно -1,05 % проти -0,38 %). Значно більше пацієнтів досягли рівня HbA<sub>1c</sub> нижче 7 % при застосуванні ліраглутиду порівняно з плацебо (52,8 % проти 19,5 %). В обох групах спостерігалось зниження маси тіла: -2,4 кг при застосуванні ліраглутиду проти -1,09 при прийомі плацебо. Відносний ризик розвитку гіпоглікемії у обох терапевтичних групах був порівнянним. Профіль безпеки ліраглутиду був в основному подібний до того, що спостерігався під час інших досліджень ліраглутиду. При монотерапії ліраглутидом пацієнтів, у яких до лікування рівень HbA<sub>1c</sub> був вище 9,5 %, зафіксовано його середнє зниження на 2,1 %, а при комбінованому лікуванні – на 1,1–2,5 %.

*Частка пацієнтів, у яких знизився рівень HbA<sub>1c</sub>*

Монотерапія ліраглутидом забезпечувала статистично значуще більшу частку пацієнтів, які досягали показника HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % на 52-му тижні порівняно з пацієнтами, які отримували глімепірид (37,6 % у разі застосування дози 1,8 мг і 28 % у разі застосування дози 1,2 мг проти 16,2 % при застосуванні препарату порівняння).

При лікуванні протягом 26 тижнів ліраглутидом у поєднанні з метформіном, глімепіридом, з метформіном і розиглітазоном або з інгібітором SGLT2 ± метформіном відзначений статистично достовірно більший відсоток пацієнтів, у яких рівень HbA<sub>1c</sub> став ≤ 6,5 % порівняно з монотерапією цими лікарськими засобами.

*Рівень глюкози в плазмі крові натще*

Лікування ліраглутидом та його комбінацією з одним або двома пероральними антидіабетичними засобами призводило до зниження рівня глюкози в плазмі крові натще на 13–43,5 мг/дл (0,72–2,42 ммоль/л). Таке зниження спостерігається протягом перших 2 тижнів лікування.

*Рівень глюкози в плазмі крові після вживання їжі*

Ліраглутид знизив рівень глюкози в плазмі крові після всіх 3-денних прийомів їжі на 31–49 мг/дл (1,68–2,71 ммоль/л).

*Функція бета-клітин*

У результаті клінічних досліджень ліраглутиду на підставі даних, отриманих за допомогою оцінки гомеостазу моделі функції бета-клітин, і значень відношення проінсулін/інсулін був зроблений висновок про поліпшення функціонального стану бета-клітин. Після лікування

ліраглутидом протягом 52 тижнів у групі пацієнтів з цукровим діабетом II типу ( $n = 29$ ) було зафіксовано поліпшення першої і другої фаз секреції інсуліну.

#### *Маса тіла*

При лікуванні ліраглутидом у комбінації з метформіном, метформіном і глімепіридом, метформіном і розиглітазоном або інгібітором SGLT2, з метформіном і без, пацієнти стабільно втрачали від 0,86 до 2,62 кг маси тіла порівняно з плацебо.

Більш виражене зменшення маси тіла спостерігалось у пацієнтів з вищими показниками індексу маси тіла до початку лікування.

#### *Вплив на серцево-судинну систему*

Ретроспективний аналіз серйозних небажаних серцево-судинних явищ (смерть від серцево-судинної патології, інфаркт міокарда, інсульт) протягом всіх середньо- та довготривалих досліджень 2 і 3 фази (тривалістю від 26 до 100 тижнів), у яких брали участь 5607 пацієнтів (з яких 3651 отримували ліраглутид), показав відсутність підвищення ризику серцево-судинних явищ [частота випадків 0,75; 95 % ДІ 0,35; 1,63] при застосуванні ліраглутиду порівняно з усіма препаратами порівняння. Дослідження впливу та дії ліраглутиду на серцево-судинну систему при цукровому діабеті (LEADER®) – це багатоцентрове плацебо-контрольоване подвійне сліпе клінічне дослідження. 9340 пацієнтів у випадковому порядку отримували ліраглутид (4668) або плацебо (4672) як доповнення до стандартного лікування, спрямованого на зниження HbA<sub>1c</sub> і факторів ризику серцево-судинних захворювань. Первинний результат або життєвий статус на кінець дослідження були відомі у 99,7 % та 99,6 % рандомізованих пацієнтів, що отримували ліраглутид або плацебо відповідно. Тривалість спостереження становила мінімум 3,5 року і максимум 5 років. Дослідження включало пацієнтів віком  $\geq 65$  років ( $n = 4329$ ) і  $\geq 75$  років ( $n = 836$ ) та пацієнтів з легкими ( $n = 3907$ ), помірними ( $n = 1934$ ) або тяжкими ( $n = 224$ ) порушеннями функції нирок. Середній вік пацієнтів становив 64 роки, а середній індекс маси тіла був 32,5 кг/м<sup>2</sup>. Середня тривалість захворювання на діабет становила 12,8 року.

Первинною кінцевою точкою був час від рандомізації до першого розвитку будь-яких серйозних несприятливих серцево-судинних явищ (MACE): серцево-судинної смерті, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ліраглутид був кращим у профілактиці серйозних несприятливих серцево-судинних явищ порівняно з плацебо. Оціночний ризик був постійно нижчим 1 для всіх 3 компонентів серйозних несприятливих серцево-судинних явищ.

Ліраглутид також суттєво зменшив ризик розвитку багатьох серйозних несприятливих серцево-судинних явищ (первинних MACE, нестабільної стенокардії, що вимагає госпіталізації, коронарної реваскуляризації або серцевої недостатності, що потребує госпіталізації) та інших вторинних кінцевих точок.

При застосуванні ліраглутиду додатково до стандартного лікування спостерігалось значне і стійке зниження рівня HbA<sub>1c</sub> від початку до 36 місяців порівняно з плацебо (-1,16 % проти -0,77 %; оціночна різниця в методах лікування – 0,4 % [-0,45; -0,34] ). При застосуванні ліраглутиду, порівняно з плацебо, на 48 % зменшувалась необхідність інтенсифікації лікування інсуліном у пацієнтів, які раніше не застосовували інсулін (BP 0,52 [0,48; 0,57]).

#### *Артеріальний тиск і частота серцевих скорочень*

Протягом досліджень фази 3а ліраглутид знижував систолічний артеріальний тиск у середньому від 2,3 до 6,7 мм рт. ст. від вихідного рівня порівняно з активним препаратом порівняння, при застосуванні якого зниження склало 1,9–4,5 мм рт. ст. Під час тривалих клінічних досліджень, включаючи LEADER®, ліраглутид незначно підвищував частоту серцевих скорочень від початкового рівня на 2–3 удари на хвилину. У дослідженні LEADER® не було виявлено довгострокового клінічного впливу підвищення частоти серцевих скорочень на ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

#### *Оцінка мікроциркуляторних захворювань*

У дослідженні LEADER® мікроциркуляторні явища включали нефропатію і ретинопатію. Аналіз проміжку часу до розвитку першого мікроциркуляторного явища при застосуванні ліраглутиду, порівняно з плацебо, показав відносний ризик (BP) 0,84 [0,73; 0,97]. У разі

застосування ліраглутиду, порівняно з плацебо, ВР становив 0,78 [0,67; 0,92] для розвитку першого випадку нефропатії та 1,15 [0,87; 1,52] для розвитку першого випадку ретинопатії.

#### *Імуногенність*

У зв'язку з потенційними імуногенними властивостями лікарських засобів, що містять білки або пептиди, при лікуванні ліраглутидом у пацієнтів можуть утворюватися антитіла до ліраглутиду. Вони були виявлені в середньому у 8,6 % пацієнтів. Утворення антитіл не приводило до зниження ефективності ліраглутиду.

#### *Діти*

У подвійно сліпому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку застосування ліраглутиду 1,8 мг та плацебо із додаванням до метформіну  $\pm$  інсуліну підліткам та дітям віком від 10 років з цукровим діабетом II типу. Після 26 тижнів лікування ліраглутидом більш ефективно знижувався рівень HbA<sub>1c</sub> (-1,06 [-1,65; 0,46]), ніж при застосуванні плацебо. Ще через 26 тижнів лікування у відкритому додатковому дослідженні різниця між рівнями HbA<sub>1c</sub> становила 1,3 %, що підтверджує стійкий контроль глікемії ліраглутидом.

Ефективність та профіль безпеки ліраглутиду аналогічні спостережуваним у дорослих. Залежно від адекватного контролю глікемії або переносимості 30 % суб'єктів дослідження продовжували лікування у дозі 0,6 мг, 17 % – дозу збільшили до 1,2 мг, а 53 % – дозу збільшили до 1,8 мг.

#### *Інші клінічні дані*

У відкритому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку ліраглутиду (1,2 мг та 1,8 мг) та ситагліптину (інгібітора дипептидилпептидази-4, 100 мг) при лікуванні хворих, у яких не досягнуто належного контролю глікемії при застосуванні метформіну (середній рівень HbA<sub>1c</sub> = 8,5 %). Після 26 тижнів лікування обидві дози ліраглутиду статистично вірогідно більш ефективно знижували рівень HbA<sub>1c</sub> (-1,24 % та -1,5 %), ніж ситагліптин (0,9 %,  $P < 0,0001$ ). У хворих, яких лікували ліраглутидом, відзначено більш значне зниження маси тіла (-2,9 кг і -3,4 кг), ніж при лікуванні ситагліптином (-1,0 кг,  $p < 0,0001$ ). Тимчасова нудота частіше спостерігалася у хворих, які застосовували ліраглутид (20,8 % і 27,1 %), порівняно із ситагліптином (4,6 %). Більш значне зниження рівня HbA<sub>1c</sub>, що спостерігалася через 26 тижнів лікування ліраглутидом (1,2 мг та 1,8 мг), зберігалася і після 52 тижнів (-1,29 % та -1,51 %) порівняно із ситагліптином (-0,88 %,  $p < 0,0001$ ). Переведення хворих після 52 тижнів лікування ситагліптином на лікування ліраглутидом (1,2 мг та 1,8 мг) сприяло подальшому статистично вірогідному зниженню рівня HbA<sub>1c</sub>, яке на 78-му тижні становило -0,24 % і -0,45 % (95 % ДІ: -0,41–0,07 % та -0,67–0,23 %), але при цьому була формально відсутня контрольна група.

У відкритому дослідженні за участю хворих, у яких не було досягнуто належного контролю глікемії при лікуванні метформіном та/або сульфонілсечовиною (середній рівень HbA<sub>1c</sub> = 8,3 %), порівнювали ефективність і безпечність застосування ліраглутиду 1,8 мг (1 раз на добу) із застосуванням екзенатиду 10 мкг (2 рази на добу). Після 26 тижнів лікування ліраглутид статистично вірогідно більш ефективно знижував рівень HbA<sub>1c</sub> -1,12 %, ніж екзенатид (-0,79 %), розрахункове розходження між групами становило -0,33 % (95 % ДІ: -0,47–0,18 %). Кількість хворих, у яких рівень HbA<sub>1c</sub> став нижче 7 %, була достовірно більша серед тих, хто застосовував ліраглутид (54,2 %), порівняно з екзенатидом (43,4 %,  $p = 0,0015$ ). При обох методах лікування маса тіла хворих зменшилася у середньому на 3 кг. Переведення хворих після 26 тижнів лікування екзенатидом на лікування ліраглутидом сприяло додатковому і статистично вірогідному зниженню рівня HbA<sub>1c</sub>, яке на 40-му тижні становило -0,32 % (95 % ДІ: -0,41–0,24 %), але при цьому була формально відсутня контрольна група. Протягом 26 тижнів лікування ліраглутидом у 235 хворих виникло 12 серйозних ускладнень (5,1 %), а при лікуванні екзенатидом — 6 серйозних ускладнень (2,6 %) у 232 хворих. Не було виявлено чіткого розподілу цих ускладнень за системами органів.

У відкритому дослідженні, у якому порівнювали ефективність та безпеку ліраглутиду 1,8 мг і ліксизенатиду 20 мкг у 404 пацієнтів, які не досягали контролю глікемії при терапії метформіном (середній рівень HbA<sub>1c</sub> 8,4 %), ліраглутид був більш ефективним за

ліксизенатид щодо зниження рівня HbA1c після 26 тижнів лікування (-1,83 % проти -1,21 %,  $p < 0,0001$ ). Значно більше пацієнтів досягли HbA1c нижче 7 % при застосуванні ліраглутиду порівняно з ліксизенатидом (74,2 % проти 45,5 %,  $p < 0,0001$ ), як і HbA1c не більше 6,5 % (54,6 % проти 26,2 %,  $p < 0,0001$ ). Зниження маси тіла спостерігалось в обох групах пацієнтів (-4,3 кг при застосуванні ліраглутиду і -3,7 кг при застосуванні ліксизенатиду). Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту частіше виникали у пацієнтів, що отримували ліраглутид (43,6 % проти 37,1 %).

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після підшкірного введення ліраглутид абсорбується повільно, максимальна концентрація ( $C_{\max}$ ) досягається через 8–12 годин. Після підшкірного введення одноразової дози 0,6 мг ліраглутиду  $C_{\max}$  становила 9,4 нмоль/л (середня маса тіла становила приблизно 73 кг). Після введення 1,8 мг ліраглутиду його середня рівноважна концентрація ( $AUC_{\tau/24}$ ) досягала приблизно 34 нмоль/л (середня маса тіла становила приблизно 76 кг). Експозиція ліраглутиду зменшується по мірі збільшення маси тіла. Експозиція ліраглутиду збільшувалася пропорційно дозі. У одного і того ж пацієнта коефіцієнт варіації площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» ( $AUC$ ) після одноразового введення ліраглутиду становив 11 %. Абсолютна біодоступність ліраглутиду після підшкірного введення становить приблизно 55 %.

##### *Розподіл*

Видимий об'єм розподілу після підшкірного введення становить 11–17 л. Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного введення ліраглутиду становить 0,07 л/кг. Ліраглутид екстенсивно зв'язується з білками плазми крові (> 98 %).

##### *Метаболізм*

Протягом 24 годин після одноразового введення дози радіоактивно міченого [ $^3H$ ]-ліраглутиду здоровим добровольцям основним компонентом в плазмі крові був незмінений ліраглутид. У плазмі крові були виявлені в незначній кількості два метаболіти ( $\leq 9\%$  і  $\leq 5\%$  загальної експозиції радіоактивності плазми). Ліраглутид метаболізується тими ж шляхами, що і великі білки. Спеціального органу, в якому здійснюється основний шлях елімінації, виявлено не було.

##### *Елімінація*

Після введення дози [ $^3H$ ]-ліраглутиду в сечі і калі не було виявлено незміненого ліраглутиду. Тільки невелика частка контрольованої радіоактивності, що екскретується у вигляді метаболітів, зв'язаних з ліраглутидом, була виявлена в сечі (6 %) і калі (5 %). Радіоактивність із сечею і калом в основному екскретується протягом перших 6–8 діб у вигляді трьох метаболітів у незначній кількості відповідно. Після одноразового підшкірного введення ліраглутиду середнє значення кліренсу становить приблизно 1,2 л/годину, тривалість періоду напіввиведення – приблизно 13 годин.

##### *Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* На підставі даних з дослідження фармакокінетики у здорових добровольців і фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів віком від 18 до 80 років був зроблений висновок, що вік не виявляє клінічно значущого впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Стать.* На підставі даних фармакокінетичного аналізу популяції пацієнтів чоловічої і жіночої статі, а також фармакокінетичного дослідження у здорових добровольців був зроблений висновок, що стать не виявляє істотного клінічного впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Етнічне походження.* На підставі даних фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів європеїдної, монголоїдної і негроїдної рас був зроблений висновок, що етнічне походження не виявляє будь-якого істотного клінічного впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

*Ожиріння.* За даними фармакокінетичного аналізу популяції, величина індексу маси тіла не виявляє істотного впливу на значення показників фармакокінетики ліраглутиду. *Порушення*

*функції печінки.* Фармакокінетику ліраглутиду досліджували у пацієнтів з різним ступенем порушень функції печінки у процесі дослідження з одноразовою дозою. Було показано, що у пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки експозиція ліраглутиду знижувалася на 13–23 % порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (> 9 балів за класифікацією Чайлда – П'ю) експозиція була істотно нижча (44 %).

*Порушення функції нирок.* Експозиція ліраглутиду була знижена у пацієнтів з порушеннями функції нирок порівняно з особами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з легкими порушеннями (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) вона знижувалася на 33 %, з порушеннями помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) – на 14 %, з тяжкими порушеннями (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) – на 27 %, а на кінцевих стадіях захворювань нирок, що вимагають проведення діалізу, – на 26 %. Аналогічно в 26-тижневих клінічних дослідженнях у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну – 30–59 мл/хв, див. розділ «Фармакодинаміка») експозиція ліраглутиду знизилася на 26 % порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом II типу, з нормальною функцією нирок або з порушеннями легкого ступеня.

*Діти.* Фармакокінетичні властивості вивчалися у клінічних дослідженнях у дітей з цукровим діабетом II типу віком від 10 років. Експозиція ліраглутиду у підлітків та дітей відповідала експозиції у дорослих пацієнтів.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані на базі традиційних досліджень з фармакології безпеки, токсичності повторних доз лікарського засобу або генотоксичності не виявили особливого ризику для людини. Нелетальні пухлини С-клітин щитовидної залози були виявлені у щурів і мишей у процесі 2-річних досліджень канцерогенності. У щурів не було виявлено збільшення частоти виникнення або тяжкості несприятливих ефектів. У мавп, що отримували лікування протягом 20 місяців, таких пухлин не виявлено. Пухлини у гризунів обумовлені негенотоксичним специфічним ГПП-1-рецептор-опосередкованим механізмом, до якого частково чутливі гризуни. Значущість цього механізму у людей достатньо низька, але не може бути повністю виключена. Розвитку інших пухлин при лікуванні ліраглутидом не виявлено. У процесі експериментів на тваринах не було виявлено прямого шкідливого впливу на фертильність, проте при введенні найвищих доз відзначалося незначне підвищення ранньої ембріональної смертності. Введення ліраглутиду в період середини вагітності спричиняло зниження маси тіла матері, уповільнення росту плода з нез'ясованим впливом на розвиток ребер у щурів і скелета у кроликів. При введенні ліраглутиду відзначено уповільнення росту новонароджених щурів, що зберігається в період відлучення від годування молоком у групі прийому високої дози. Залишається неясним, чи уповільнення росту новонароджених щурів обумовлене зниженням споживання ними молока в результаті прямого впливу ГПП-1, чи зменшенням молока у матері, що обумовлено зниженням калорійності споживаної їжі.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікарський засіб застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ:

- у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання;
- у комбінації з іншими засобами для лікування діабету.

Про результати досліджень застосування лікарського засобу Ліраслім у комбінації з іншими лікарськими засобами, вплив на контроль глікемії та серцево-судинні явища, а також про досліджені популяції дивись у розділах «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*In vitro* ліраглутид продемонстрував дуже низький потенціал впливу на фармакокінетику інших активних субстанцій, обмін яких пов'язаний з цитохромом P<sub>450</sub>, а також зв'язування з білками плазми крові.

Ліраглутид спричинює незначну затримку випорожнення шлунка, що може вплинути на всмоктування лікарських засобів, що застосовуються одночасно внутрішньо. Дослідження щодо взаємодії не показали будь-якого клінічно значущого уповільнення всмоктування, тому корекція дози не потрібна. У деяких пацієнтів, які застосовували ліраглутид, зареєстрований щонайменше один випадок тяжкої діареї. Діарея може порушувати всмоктування лікарських засобів, що одночасно приймаються внутрішньо.

#### ***Варфарин та інші похідні кумарину***

Досліджень лікарської взаємодії не проводили. Клінічно значущу взаємодію з активною субстанцією, що має низьку розчинність або вузький терапевтичний індекс, як варфарин не можна виключити. На початку лікування ліраглутидом у пацієнтів, які одержують варфарин або інші похідні кумарину, рекомендується проводити частіший контроль міжнародного нормалізованого співвідношення.

#### ***Парацетамол***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції парацетамолу після введення одноразової дози 1000 мг. C<sub>max</sub> парацетамолу знижувалася на 31 %, а час досягнення максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) збільшувався до 15 хвилин. При одночасному застосуванні парацетамолу корекція дози не потрібна.

#### ***Аторвастатин***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції аторвастатину до клінічно значущого рівня після одноразового його введення в дозі 40 мг. У зв'язку з цим при одночасному застосуванні з ліраглутидом корекція дози аторвастатину не потрібна. При одночасному введенні з ліраглутидом C<sub>max</sub> аторвастатину знижувалася на 38 %, а t<sub>max</sub> збільшувався з 1 години до 3 годин.

#### ***Гризеофульвін***

Ліраглутид не змінював загальної експозиції гризеофульвіну після одноразового його введення в дозі 500 мг. C<sub>max</sub> зростала на 37 %, тоді як t<sub>max</sub> не змінювався. Коригування дози при застосуванні гризеофульвіну й інших низькорозчинних сполук з високою проникністю не потрібне.

#### ***Дигоксин***

Після одноразового введення 1 мг дигоксину у поєднанні з ліраглутидом зафіксовано зменшення AUC для дигоксину на 16 %, C<sub>max</sub> знижувалася на 31 %. Середній t<sub>max</sub> дигоксину збільшувався з 1 години до 1,5 години. Виходячи з даних результатів, корекція дози дигоксину не потрібна.

#### ***Лізіноприл***

Після одноразового введення 20 мг лізіноприлу зафіксовано зменшення AUC для лізіноприлу на 15 %, C<sub>max</sub> знижувалася на 27 %. Середній t<sub>max</sub> лізіноприлу збільшувався з 6 до 8 годин. Виходячи з даних результатів, корекція дози лізіноприлу не потрібна.

#### ***Пероральні контрацептиви***

При одночасному застосуванні разової дози оральних контрацептивів ліраглутид знижував C<sub>max</sub> етинілестрадіолу або левоноргестрелу на 12 % і 13 % відповідно, а t<sub>max</sub> збільшувався на 1,5 години. Це не виявляло клінічного ефекту на загальну експозицію етинілестрадіолу або левоноргестрелу, що дає підставу вважати, що одночасний прийом ліраглутиду не вплине на контрацептивний ефект етинілестрадіолу та левоноргестрелу.

#### ***Інсулін***

У пацієнтів із стабілізованим цукровим діабетом II типу при одночасному введенні інсуліну детеміру (5 ОД/кг) та ліраглутиду (1,8 мг) не спостерігалось ознак фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії.

#### *Діти*

Дослідження взаємодії проводили лише за участю дорослих.

#### ***Особливості застосування.***

Ліраглутид не застосовують для лікування пацієнтів з цукровим діабетом I типу або діабетичним кетоацидозом. Ліраглутид не є замінником інсуліну. Після швидкого припинення або зниження дози інсуліну у залежних від інсуліну пацієнтів повідомлялося про випадки розвитку діабетичного кетоацидозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Немає терапевтичного досвіду лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), тому ліраглутид не рекомендовано застосовувати цим пацієнтам.

Досвід застосування ліраглутиду хворим із запальними захворюваннями кишечника і діабетичним гастропарезом обмежений. Застосування ліраглутиду у цих пацієнтів не рекомендовано, оскільки воно супроводжується тимчасовими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту, в т. ч. нудотою, блюванням і діареєю.

#### Аспірація під час загальної анестезії або глибокої седації

Повідомлялося про випадки легеневої аспірації під час загальної анестезії або глибокої седації у пацієнтів, які отримували агоністи рецепторів GLP-1. Тому перед проведенням процедур із застосуванням загальної анестезії або глибокої седації слід враховувати підвищений ризик утворення залишкового шлункового вмісту через уповільнення евакуації вмісту шлунка (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Гострий панкреатит

Гострий панкреатит спостерігався при застосуванні аналогів рецептора ГПП-1. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. При підозрі на панкреатит потрібно відмінити лікування ліраглутидом. Якщо підтверджується гострий панкреатит, повторне застосування ліраглутиду не рекомендовано (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

#### Захворювання щитовидної залози

У процесі клінічних досліджень спостерігаються побічні реакції з боку щитовидної залози такі як зоб, особливо у пацієнтів з уже наявними захворюваннями щитовидної залози. Тому ліраглутид слід з обережністю застосовувати цим пацієнтам.

#### Гіпоглікемія

У пацієнтів, які застосовують ліраглутид одночасно з сульфонілсечовиною або інсуліном, підвищується ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик гіпоглікемії можна знизити, зменшивши дозу сульфонілсечовини або інсуліну.

#### Зневоднення

У хворих, яких лікували ліраглутидом, спостерігалися симптоми зневоднення, в тому числі порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності. Пацієнтів, яким призначено ліраглутид, необхідно попередити про можливість зневоднення організму внаслідок розладів травної системи та необхідність вживати запобіжних заходів щодо зневоднення.

#### Відстежування

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів потрібно чітко реєструвати назву та номер серії застосовуваного лікарського засобу.

#### *Важлива інформація про допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Адекватні дані про застосування ліраглутиду вагітними жінками відсутні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людей невідомий. Ліраглутид не слід застосовувати під час вагітності, замість нього рекомендується призначати інсулін. Якщо пацієнтка хоче завагітніти або вагітна, то прийом ліраглутиду необхідно відмінити.

#### Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується ліраглутид у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що в молоко потрапляє незначна кількість ліраглутиду і його близькоспоріднених структурних метаболітів. Доклінічні дослідження виявили пов'язане із застосуванням ліраглутиду зменшення темпів зростання новонароджених щуренят (див. розділ «Доклінічні дані про безпеку застосування»). У зв'язку з недостатнім досвідом у період годування груддю не слід застосовувати ліраглутид.

#### Фертильність

Окрім незначного зменшення кількості живих імплантованих ембріонів, дослідження на тваринах не виявили шкідливого ефекту ліраглутиду на репродуктивну здатність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати вжити заходів із профілактики виникнення гіпоглікемії в період керування транспортним засобом або іншим механізмом, зокрема при застосуванні ліраглутиду одночасно із сульфонілсечовиною або інсуліном.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Дозування

Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза становить 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується.

При одночасному застосуванні ліраглутиду та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»). Терапія у поєднанні з сульфонілсечовиною застосовна лише для дорослих пацієнтів.

Для підбору дози ліраглутиду самоконтроль рівня глюкози в крові не потрібний. Самоконтроль рівня глюкози в крові необхідний для коригування дози сульфонілсечовини та інсуліну, зокрема на початку лікування ліраглутидом і при зниженні дози інсуліну. Рекомендовано поступове зниження дози інсуліну.

#### Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку (> 65 років).* Корекція дози у зв'язку з віком не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Порушення функції нирок.* Пацієнтам з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Досвід лікування пацієнтів з термінальною стадією порушення функції нирок відсутній, тому ліраглутид не рекомендується для застосування таким пацієнтам (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функції печінки.* Коригування дози не рекомендується пацієнтам з легким або середнім ступенем порушення функції печінки. Ліраглутид не рекомендується пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

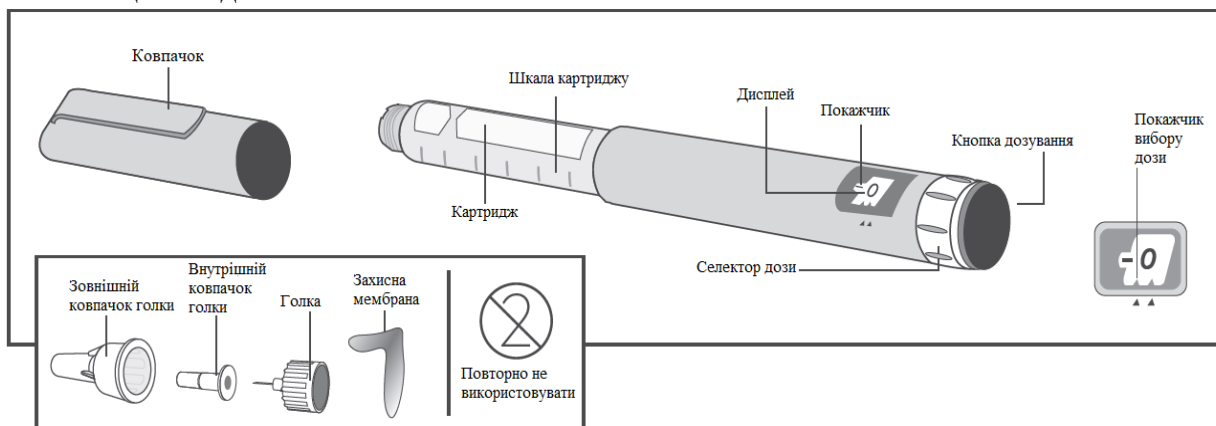
#### Спосіб введення

Ліраглутид не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Ліраглутид вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. Його можна ввести

підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце (рекомендовано проводити ротацію місця ін'єкції) і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити ліраглутид приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. Додаткові рекомендації щодо введення подано в інструкції з використання шприц-ручки для лікарського засобу.

#### Інструкція з використання шприц-ручки

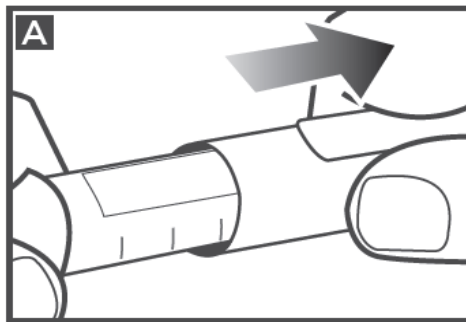
Будь ласка, *перш ніж використовувати шприц-ручку, уважно прочитайте цю інструкцію.* Шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду. Ви можете вибрати такі дози: 0,6 мг, 1,2 мг і 1,8 мг. Шприц-ручка призначена для використання з одноразовими голками Clickfine, Penfine classic, Clickfine AutoProtect, Microfine Ultra, NovoFine або NovoFine Plus довжиною до 12,7 мм і товщиною до 32G.



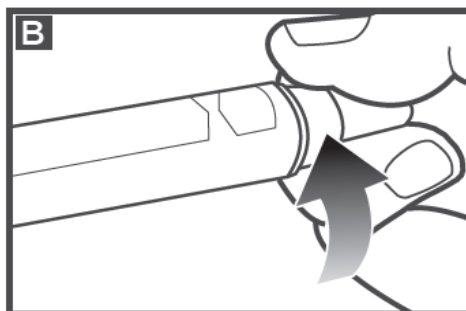
#### Підготовка шприц-ручки до роботи

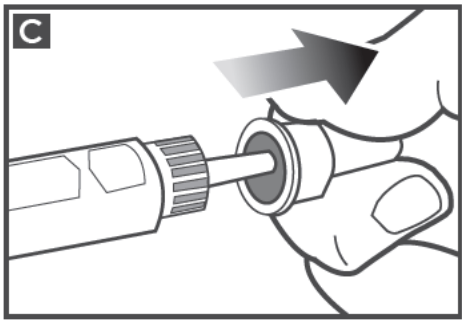
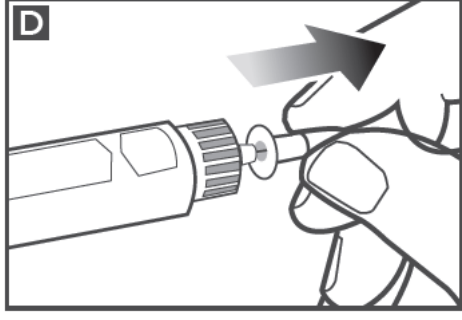
Перевірте назву та кольорову етикетку Вашої шприц-ручки, щоб упевнитися, що вона містить ліраглутид. Помилкове введення іншого лікарського засобу може завдати суттєвої шкоди. Огляньте ручку та переконайтеся, що вона не ушкоджена.

А. Зніміть кришку ручки. Переконайтеся, що розчин прозорий і безбарвний.



В. Видаліть захисну мембрану з нової одноразової голки. Нагвинтіть рівно і щільно голку на шприц-ручку.



|                                                              |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>С. Зніміть зовнішній ковпачок голки і збережіть його.</p> |  |
| <p>Д. Зніміть внутрішній ковпачок голки і викиньте його.</p> |  |

- Будьте обережні: не зігніть і не пошкодьте голку.
- Щоб звести до мінімуму ризик випадкового уколу голкою, ніколи знову не надягайте попередньо знятий внутрішній ковпачок голки.

#### *Догляд за шприц-ручкою*

- Не намагайтеся полагодити або розібрати її на частини.
- Уникайте контакту шприц-ручки з пилом, брудом і будь-якими рідинами.
- Очищайте шприц-ручку тканиною, зволоженою легким детергентом.
- Не намагайтеся мити, замочувати або змашувати її – все це може пошкодити шприц-ручку.

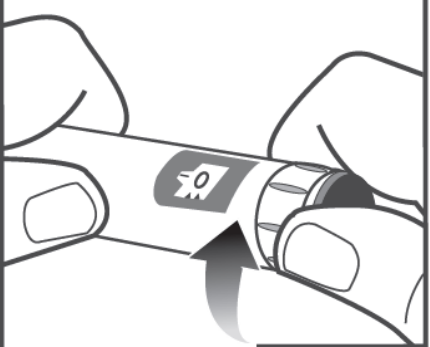
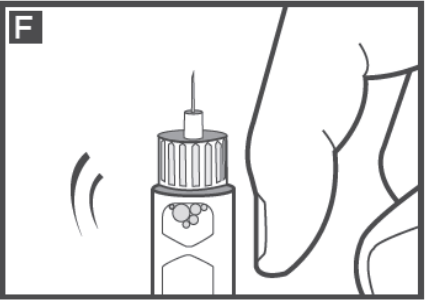
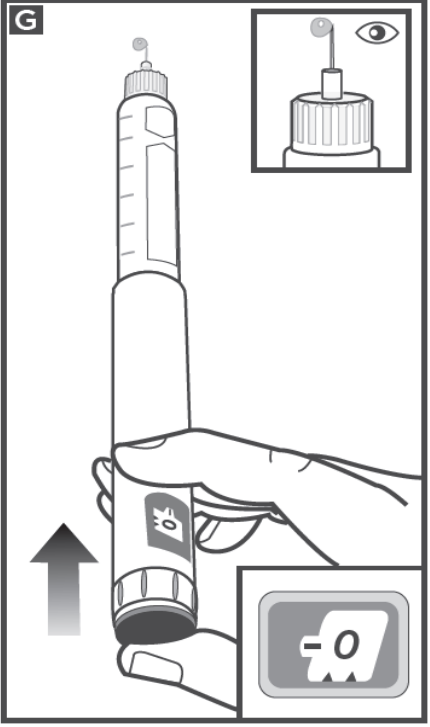
#### *Важлива інформація*

- Зберігайте шприц-ручку в недоступному місці для інших людей, особливо дітей.
- Не давайте Вашу шприц-ручку чи голку іншим особам.
- Завжди використовуйте нову голку для кожної ін'єкції. Це зменшить ризик контамінації, інфекції, витікання ліраглутиду, забивання отвору голки та неточного дозування.

#### *Перевірка роботи шприц-ручки*

Перед першим застосуванням нової шприц-ручки перевіряйте поступання лікарського засобу через голку. Якщо Ваша шприц-ручка вже використовувалася, переходьте до розділу «Виставлення дози», етап Н.

|                                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>Е. Повертайте селектор дози доти, доки показник вибору дози не буде збігатися з рискою.</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <div data-bbox="954 114 1385 656"> <div data-bbox="954 114 997 159">E</div>  <div data-bbox="1038 521 1134 589">Показчик<br/>вибору<br/>دوز</div> </div> |
| <p>F. Утримуючи шприц-ручку вертикально голкою догори, обережно постукайте декілька разів пальцем по картриджу. При цьому наявні пухирці повітря зберуться у верхній частині картриджа.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <div data-bbox="954 734 1385 1032"> <div data-bbox="954 734 997 779">F</div>  </div>                                                                    |
| <p>G. Тримайте голку спрямованою вгору та натискайте кнопку дози, доки 0 мг не збігається з показником. На кінчику голки повинна з'явитися крапля ліраглутиду. Якщо краплі не з'явилися, повторіть кроки від E до G до 4 разів. Якщо краплі ліраглутиду все ще немає, змініть голку та повторіть кроки від E до G ще раз. Не використовуйте ручку, якщо крапля ліраглутиду все ще не з'являється. Це вказує на те, що ручка несправна, і ви повинні використовувати нову.</p> | <div data-bbox="954 1115 1385 1839"> <div data-bbox="954 1115 997 1160">G</div>  </div>                                                                |
| <p>H. Виставлення дози</p> <p>Переконайтеся, що селектор дози виставлений у положення «0».</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                            |

Повертайте селектор дози, доки необхідна доза не збігається з показчиком (0,6 мг, 1,2 мг або 1,8 мг).

Якщо Ви помилково вибрали неправильну дозу, просто змініть її, повертаючи селектор дози назад або вперед, доки правильна доза не збігається з показчиком. Будьте обережні, щоб не натиснути кнопку дозування, повертаючи селектор дози назад, оскільки ліраглутид може вийти. Якщо селектор дози зупиняється до того, як потрібна доза збігається з показчиком, ліраглутиду недостатньо для повної дози. *Тоді ви можете:*

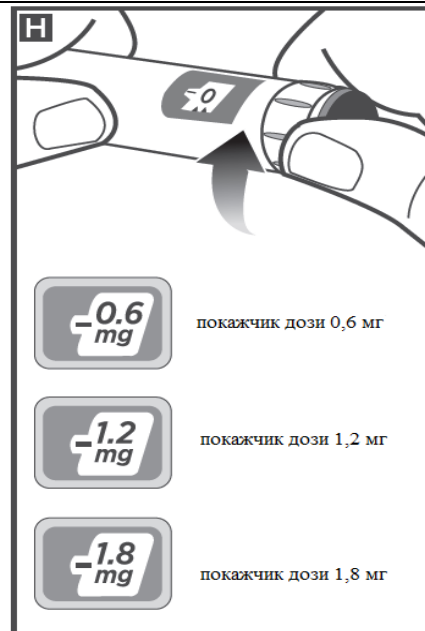
*Розділити дозу на дві ін'єкції:*

Повертайте селектор дози в будь-якому напрямку, поки 0,6 мг або 1,2 мг не збігаються з показчиком. Введіть дозу. Потім підготуйте нову шприц-ручку для ін'єкції та введіть решту міліграмів, щоб завершити дозу.

Ви можете розділити свою дозу між Вашою поточною та новою ручками лише за умови навчання або поради Вашого медичного працівника. Використовуйте калькулятор для планування доз. Якщо Ви неправильно розподілите дозу, Ви можете ввести занадто багато або занадто мало ліраглутиду.

*Ввести повну дозу новою ручкою:*

Якщо селектор дози зупиняється до того, як 0,6 мг збігається з показчиком, підготуйте нову шприц-ручку та введіть повну дозу новою шприц-ручкою.



Не намагайтеся вибрати інші дози, ніж 0,6 мг, 1,2 мг або 1,8 мг. Цифри на дисплеї повинні точно збігатися з показчиком, щоб переконатися, що Ви отримуєте правильну дозу. Селектор дози клацає, коли Ви його повертаєте.

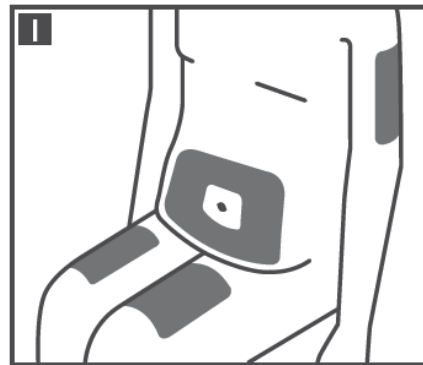
Виставляючи дозу, не слід орієнтуватися на кількість клацань. Не використовуйте шкалу картриджа для визначення дози ліраглутиду для введення, оскільки це не досить точно.

### *1. Проведення ін'єкції*

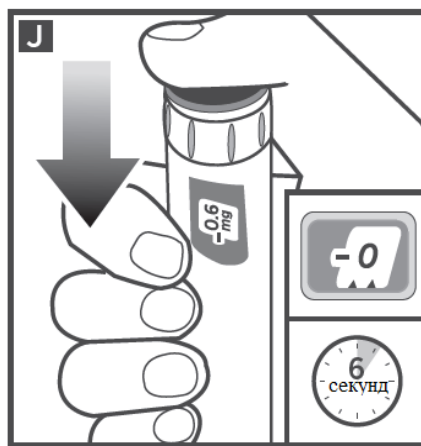
*Користуючись інструкціями лікаря або медсестри щодо техніки проведення ін'єкції, введіть голку у шкіру. Далі виконуйте такі дії.*

Найкраще зробити собі ін'єкцію – це передня частина стегон, передня частина талії (живіт) або плече.

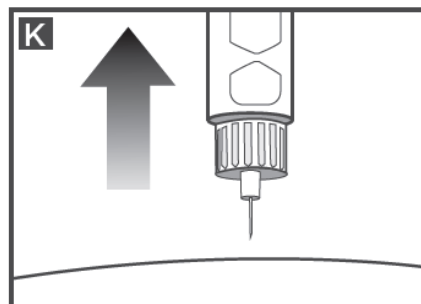
Потім виконайте наведені нижче інструкції.



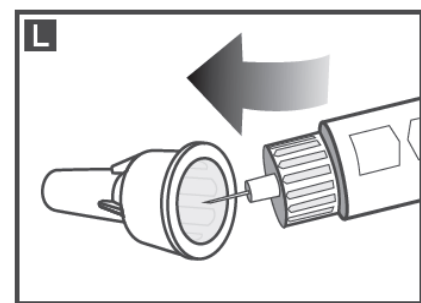
Ж. Натисніть кнопку дозування, щоб ввести ін'єкцію, доки 0 мг не збігається з показником. Будьте обережні, щоб не торкатися дисплея іншими пальцями та не натискати селектор дози вбік під час ін'єкції. Це пояснюється тим, що він може блокувати ін'єкцію. Утримуйте кнопку дози натиснутою та залиште голку під шкірою щонайменше на 6 секунд. Це необхідно для того, щоб переконатися, що Ви отримуєте повну дозу.



К. Витягніть голку.  
Після цього Ви можете побачити краплю ліраглутиду на кінчику голки.  
Це нормально і не впливає на Вашу дозу.

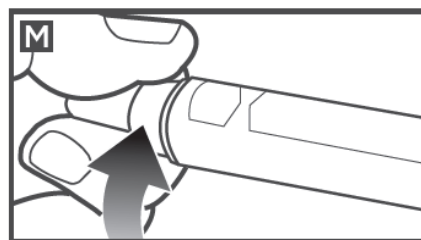
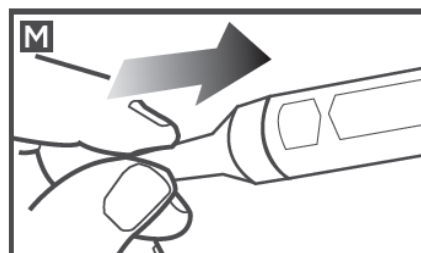


Л. Введіть кінчик голки в зовнішній ковпачок голки, не торкаючись самої голки чи зовнішнього ковпачка голки.



М. Коли голка закрита, обережно повністю насуньте зовнішній ковпачок голки. Потім викрутіть голку. Обережно утилізуйте її та знову надіньте ковпачок ручки.

Зберігайте інжектор-ручку в холодильнику (від 2 °C до 8 °C), подалі від морозильної камери. Після першого використання шприц-ручку можна зберігати при температурі не вище 30 °C або в холодильнику.



Коли ручка порожня, утилізуйте її без прикріпленої голки. Утилізуйте ручку та голку відповідно до місцевих вимог.

- Завжди знімайте голку після кожної ін'єкції та зберігайте ручку без прикріпленої голки. Це зменшує ризик зараження, інфекції, витоку ліраглутиду, закупорки голок і неточного дозування.
- Обережно утилізуйте свою шприц-ручку через 1 місяць після першого використання, коли термін її придатності закінчився або коли вона порожня.
- Особи, які доглядають за хворими, повинні бути дуже обережними під час роботи з використаними голками, щоб запобігти травмуванню голкою та перехресному зараженню.

#### *Діти.*

Корекція дози для підлітків та дітей віком від 10 років не потрібна. Дані про застосування лікарського засобу дітям віком до 10 років відсутні (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

#### **Передозування.**

*Симптоми.* У клінічних дослідженнях та повідомленнях, що надійшли після виведення ліраглутиду на ринок, відзначено випадки перевищення рекомендованої підтримувальної дози до 40 разів (72 мг). Реакції, про які повідомляли, включали сильну нудоту, блювання, діарею та тяжку гіпоглікемію.

*Лікування.* При передозуванні слід проводити підтримуюче лікування відповідно до клінічних ознак і симптомів, що є у пацієнта. Необхідно спостерігати за клінічним станом пацієнта для вчасного виявлення зневоднення та контролювати рівень глюкози в крові.

#### **Побічні реакції.**

У процесі п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази IIIa більше 2500 дорослих пацієнтів отримували ліраглутид окремо або його комбінацію з метформіном, з гліметіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном.

Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні ліраглутидом одночасно із сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії спостерігалися насамперед при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною.

Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази IIIa дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення ліраглутиду на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази IIIa.

Оцінку частоти виникнення побічних реакцій проводили за такою шкалою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні реакції наведені в порядку зниження їхньої серйозності.

*Порушення метаболізму і живлення:* часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто – зневоднення\*.

*Розлади нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – дизгевзія.

*Розлади травної системи:* дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль; нечасто – уповільнення евакуації вмісту шлунка; рідко – кишкова непрохідність; дуже рідко – панкреатит (у тому числі некротичний панкреатит).

*Розлади серцево-судинної системи:* часто – підвищення частоти серцевих скорочень.  
*Розлади імунної системи:* рідко – анафілактичні реакції.  
*Інфекції та інвазії:* часто – назофарингіт, бронхіт.  
*Загальні розлади та стан місця введення:* часто – втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – нездужання.  
*Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:* нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок.  
*Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – висипання; нечасто – кропив'янка, свербіж; невідомо – амілоїдоз шкіри.  
*Розлади з боку печінки та жовчних проток:* нечасто – жовчнокам'яна хвороба, холецистит.  
*Лабораторні дослідження:* часто – підвищений рівень ліпази\*, підвищений рівень амілази\*.

\*Дані клінічних досліджень фази IIIb та 4, в яких вони вимірювались.

#### Опис окремих побічних реакцій

Під час клінічного дослідження монотерапії ліраглутидом частота виникнення гіпоглікемії у пацієнтів, які приймали ліраглутид, була нижча, ніж у пацієнтів, які отримували активний препарат порівняння (глімепірид). Найчастішими побічними реакціями були шлунково-кишкові розлади, інфекції та інвазії.

#### Гіпоглікемія

У більшості випадків, зареєстрованих у процесі клінічних досліджень, підтверджена гіпоглікемія була незначною. При монотерапії ліраглутидом не було жодного випадку тяжкої гіпоглікемії. Тяжка гіпоглікемія виникає рідко і спостерігається в основному при комбінованому лікуванні ліраглутидом і сульфонілсечовиною (0,02 випадку на 100 пацієнто-років). Дуже рідко (0,001 випадку на 100 пацієнто-років) виникали випадки гіпоглікемії при лікуванні ліраглутидом у поєднанні з іншими пероральними антидіабетичними засобами (тобто не із сульфонілсечовиною). Ризик розвитку гіпоглікемії при комбінованому застосуванні ліраглутиду і базального інсуліну незначний (1 випадок на 100 пацієнто-років, див. розділ «Фармакологічні властивості»). У дослідженні LEADER® про епізоди тяжкої гіпоглікемії повідомлялося рідше при застосуванні ліраглутиду порівняно з плацебо (1,0 проти 1,5 випадку на 100 пацієнто-років, оцінюване співвідношення частоти 0,69 [0,51 до 0,93]) (див. розділ «Фармакодинаміка»). У пацієнтів, які отримували попередньо змішані інсуліни на початку та принаймні протягом наступних 26 тижнів, частота випадків тяжкої гіпоглікемії при застосуванні як ліраглутиду, так і плацебо становила 2,2 випадку на 100 пацієнто-років. *Розлади травної системи*

При комбінованому лікуванні ліраглутидом та метформіном у 20,7 % пацієнтів як мінімум 1 раз виникала нудота, а у 12,6 % – діарея. При комбінованому лікуванні ліраглутидом та сульфонілсечовиною нудота мінімум по 1 разу виникала у 9,1 % пацієнтів, а діарея – у 7,9 %. Більшість випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості і мали дозозалежний характер. У більшості пацієнтів, які на початку лікування відчували нудоту, при продовженні лікування її частота і ступінь тяжкості зменшувалися. У пацієнтів віком від 70 років при лікуванні ліраглутидом можуть частіше спостерігатися порушення з боку травної системи. У пацієнтів з легкими порушеннями або порушеннями середньої тяжкості функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 60$ –90 мл/хв і 30–59 мл/хв відповідно) при лікуванні ліраглутидом можуть частіше виникати порушення з боку травної системи. *Жовчнокам'яна хвороба і холецистит*

Під час довготривалих контрольованих клінічних досліджень фази IIIa з ліраглутидом було зареєстровано невелику кількість випадків жовчнокам'яної хвороби (0,4 %) та холециститу (0,1 %). У дослідженні LEADER® частота жовчнокам'яної хвороби та холециститу була 1,5 % та 1,1 % у разі застосування ліраглутиду і 1,1 % та 0,7 % у разі застосування плацебо відповідно (див. розділ «Фармакодинаміка»).

*Відміна прийому лікарського засобу*

Під час тривалих контрольованих досліджень (26 тижнів або довше) частота випадків відміни ліраглутиду у зв'язку з побічними реакціями, що виникали, становила 7,8 %, а відміни препарату порівняння – 3,4 %. Найчастіше причиною цього у пацієнтів, які отримували ліраглутид, були нудота (2,8 %) і блювання (1,5 %).

#### *Реакції в місці ін'єкції*

У процесі тривалих контрольованих досліджень (26 тижнів або довше) реакції в місці введення ліраглутиду були зареєстровані приблизно у 2 % пацієнтів. Ці реакції зазвичай були слабкими.

#### *Панкреатит*

У процесі тривалих контрольованих клінічних досліджень фази 3 при лікуванні ліраглутидом було зареєстровано кілька випадків (< 0,2 %) гострого панкреатиту. Випадки панкреатиту також відзначалися у спонтанних повідомленнях, що надійшли після виведення лікарського засобу на ринок. У дослідженні LEADER® частота випадків гострого панкреатиту, підтверджених експертною оцінкою, становила 0,4 % у разі застосування ліраглутиду та 0,5 % у групі плацебо відповідно (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

#### *Алергічні реакції*

Після виведення ліраглутиду на ринок повідомлялося про виникнення алергічних реакцій, у тому числі кропив'янки, висипу та свербіжу. Також повідомлялося про кілька випадків анафілактичних реакцій з такими додатковими симптомами, як артеріальна гіпотензія, відчуття серцебиття, задишка та набряк. Протягом всього періоду тривалих клінічних досліджень при лікуванні ліраглутидом у рідких випадках (0,05 %) спостерігався ангіоневротичний набряк.

*Діти.* Загалом частота виникнення, тип та ступінь тяжкості побічних реакцій у підлітків та дітей віком від 10 років такі ж, як у дорослих. Частота підтверджених випадків гіпоглікемії була вища при застосуванні ліраглутиду (0,58 випадку/пацієнто-рік) порівняно із застосуванням плацебо (0,29 випадку/пацієнто-рік). У пацієнтів, яким застосовували інсулін до виникнення підтвердженого епізоду гіпоглікемії, частота виникнення була вища при застосуванні ліраглутиду (1,82 випадку/пацієнто-рік) порівняно із застосуванням плацебо (0,91 випадку/пацієнто-рік). У групі застосування ліраглутиду тяжких епізодів гіпоглікемії не було зареєстровано.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Термін придатності.** 2 роки.

Після першого застосування – 1 місяць.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в холодильнику (2–8 °C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі не вище 30 °C або в холодильнику (2–8 °C). Не заморожувати.

Зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Додавання до ліраглутиду будь-яких субстанцій може викликати деградацію ліраглутиду. Без проведення досліджень на сумісність цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.**

Попередньо заповнена багатодозова одноразова шприц-ручка, виготовлена з поліпропілену, містить картридж, виготовлений зі скла (тип I) разом із поршнем (хлорбутил) та ковпачком з гумовою прокладкою (бромбулит/поліізопрен).

Кожна шприц-ручка містить 3 мл розчину, що дає можливість ввести 30 доз по 0,6 мг, 15 доз по 1,2 мг або 10 доз по 1,8 мг.

По одній попередньо заповненій шприц-ручці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Фармадокс Хелскейр Лімітед

або

КеВаРо ГРУП ЕООД

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Kw20a Кордін Індастріал Парк, Паола, PLA 3000, Мальта

або

Поверх 5, Вулиця Цариця Елеонора 9 Офіс 23, Софія, 1618, Болгарія