

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22»____01____2020 г.
№N026176, №N026178

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Ликсумия

Торговое название

Ликсумия

Международное непатентованное наименование

Ликсисенатид

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 0.05 мг/мл и 0.1 мг/мл

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество – ликсисенатид, 0.05 мг или 0.10 мг

вспомогательные вещества - глицерин 85%, натрия ацетата тригидрат, L-метионин, метакрезол, кислота хлороводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Прочие сахароснижающие препараты. Ликсисенатид.

Код АТХ А10ВХ10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После подкожного введения пациентам с диабетом 2 типа скорость абсорбции ликсисенатида является быстрой, независимо от вводимой дозы. Независимо от

дозы и независимо от того, применялся ли ликсисенатид в виде однократной или многократных доз, у пациентов с диабетом 2 типа средняя величина $T_{\text{макс}}$ составляет от 1 до 3,5 часов. В отношении подкожного введения ликсисенатида в область живота, бедро или плечо не имеется клинически значимых различий по скорости абсорбции.

Распределение

Ликсисенатид имеет умеренную степень связывания (55%) с белками человека. Кажущийся объем распределения после подкожного введения ликсисенатида (V_z/F) составляет приблизительно 100 л.

Биотрансформация и выведение

Как пептид, ликсисенатид выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и дальнейшим метаболическим распадом, приводя к образованию меньших пептидов и аминокислот, которые вновь включаются в белковый обмен.

После введения многократных доз у пациентов с диабетом 2 типа средний конечный период полувыведения составлял приблизительно 3 часа и средний кажущийся клиренс (CL/F) около 35 л/час.

Особые популяции

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с незначительным (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, составлял 60-90 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина составлял 30-60 мл/мин) и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина составлял 15-30 мл/мин), AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) увеличивалась на 46%, 51% и 87%, соответственно.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку ликсисенатид главным образом выводится почками, пациенты с острым или хроническим нарушением функции почек в фармакокинетических исследованиях не участвовали. Не предполагается, что печеночная дисфункция влияет на фармакокинетику ликсисенатида.

Пол

Пол не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику ликсисенатида.

Раса

На основании результатов фармакокинетических исследований у пациентов европеоидной расы, японцев и китайцев этническое происхождение не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику ликсисенатида.

Пожилые пациенты

Возраст не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику ликсисенатида. В фармакокинетическом исследовании у пожилых пациентов, не страдающих диабетом, применение ликсисенатида 20 мкг в группе пожилых пациентов (11 пациентов в возрасте от 65 до 74 лет и 7 пациентов в возрасте ≥ 75 лет), приводящее к среднему увеличению показателя ППК ликсисенатида на 29%, по сравнению с 18 пациентами в возрасте от 18 до 45 лет, вероятно связано со сниженной функцией почек у группы лиц пожилого возраста.

Масса тела

Масса тела не оказывает клинически значимого эффекта на показатель ППК ликсисенатида.

Фармакодинамика

Механизм действия

Ликсисенатид является селективным агонистом рецепторов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид-1). ГПП-1 рецептор является мишенью для нативного ГПП-1, эндогенного инкретинового гормона, который потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Действие ликсисенатида опосредуется специфическим взаимодействием с рецепторами ГПП-1, приводя к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина, когда увеличивается содержание сахара в крови, но не при нормогликемии, которая ограничивает риск гипогликемии.

Одновременно подавляется секреция глюкагона. При гипогликемии сохраняется резервный механизм секреции глюкагона. Ликсисенатид замедляет эвакуацию из желудка, снижая скорость, при которой получаемая из пищи глюкоза оказывается в кровотоке.

Фармакодинамические эффекты

При применении один раз в сутки у пациентов с диабетом 2 типа ликсисенатид улучшает контроль гликемии за счет немедленного и пролонгированного эффектов снижения концентраций глюкозы как после приема пищи, так и натощак.

Такое воздействие на постпрандиальную глюкозу было подтверждено в 4-недельном исследовании, в сравнении с лираглутидом 1,8 мг один раз в сутки в комбинации с метформином. Снижение от исходного уровня показателя ППК_{0:30-4:30 ч} глюкозы в плазме после тестового приема пищи составляло:

– 12,61 час*ммоль/л (- 227,25 час*мг/дл) в группе ликсисенатида и

– 4,04 час*ммоль/л (- 72,83 час*мг/дл) в группе лираглутида. Это также было подтверждено в 8-недельном исследовании в сравнении с лираглутидом, назначенном перед завтраком в комбинации с инсулином гларгином с или без метформина.

Клиническая эффективность и безопасность

В завершённых исследованиях III фазы было отмечено, что в конце основного 24-недельного периода лечения более 90% популяции пациентов смогли сохранять поддерживающую дозу Ликсумии 20 мкг один раз в сутки.

Контроль гликемии

Дополнительная комбинированная терапия с применением пероральных противодиабетических препаратов

В конце основного 24-недельного периода лечения препаратом Ликсумия в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, пиоглитазоном или комбинацией этих препаратов показала статистически значимые снижения уровня HbA_{1c}, глюкозы в плазме натощак и 2-х часовой постпрандиальной глюкозы после тестового приема пищи по сравнению с плацебо. Снижение показателя HbA_{1c} было значимым при введении препарата один раз в сутки,

независимо от того, применялся ли он утром или вечером. Такое воздействие на HbA_{1c} было пролонгированным в долгосрочных исследованиях продолжительностью до 76 недель.

Уровень постпрандиальной глюкозы

Лечение Ликсумией приводило к снижению уровня 2-х часовой постпрандиальной глюкозы после тестового приема пищи, статистически превосходящему плацебо, независимо от базового лечения.

Масса тела

В конце основного 24-недельного периода лечения терапия Ликсумией в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевиной во всех контролируемых исследованиях приводила к устойчивому изменению массы тела в пределах от -1,76 кг до -2,96 кг.

Изменение массы тела от исходного уровня в пределах от -0,38 кг до -1,80 кг также наблюдалось у пациентов, получавших ликсисенатид в комбинации с исключительно стабильной дозой базального инсулина, либо в комбинации с метформином или сульфонилмочевиной.

У пациентов, впервые начавших применять инсулин, в группе ликсисенатида масса тела оставалась почти неизменной, тогда как в группе плацебо было показано увеличение. В долгосрочных исследованиях продолжительностью до 76 недель уменьшение массы тела было устойчивым.

Функция бета-клеток

Клинические исследования Ликсумии показывают улучшенную функцию бета-клеток, что измеряется посредством гомеостатической модели оценки функции бета-клеток (ГОМО- β /НОМА- β).

Оценка сердечно-сосудистой системы

Во всех плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с диабетом 2 типа не наблюдалось увеличения средней частоты сердечных сокращений.

Люди пожилого возраста

Люди в возрасте ≥ 70 лет

Ликсисенатид обеспечивал значительное улучшение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (изменение на -0,64% в сравнении с плацебо; 95% доверительный интервал (CI): от -0,810% до -0,464%; $p < 0,0001$), от среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на базовой линии (8,0%).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательство представлять результаты испытаний при использовании Ликсумии в одной или более подгруппах детей при сахарном диабете 2 типа.

Показания к применению

- лечение взрослых с сахарным диабетом 2 типа для достижения гликемического контроля в комбинации с пероральными сахароснижающими лекарственными средствами и/или базальным инсулином, в случае если последние наряду с диетой и физической нагрузкой не обеспечивают надлежащего контроля уровня глюкозы (см. «Особые указания» и

«Фармакодинамика», в которых содержатся доступные данные относительно различных комбинаций).

Способ применения и дозы

Дозировка

Начальная доза: дозировка начинается с 10 мкг Ликсумии один раз в сутки в течение 14 дней.

Поддерживающая доза: введение фиксированной поддерживающей дозы 20 мкг Ликсумии один раз в сутки начинается на 15-й день.

Для поддерживающей дозы используется раствор для инъекции Ликсумия 20 мкг. Для стартовой дозы используется раствор для инъекции Ликсумия 10 мкг.

Ликсумия вводится один раз в сутки, за час до любого приема пищи. Предпочтительно, чтобы инъекция Ликсумии выполнялась ежедневно перед тем же приемом пищи, когда было выбрано самое удобное время приема. Если доза Ликсумии пропущена, необходимо сделать инъекцию за час до следующего приема пищи.

При назначении Ликсумии в дополнение к получаемому лечению метформинот действующая доза метформина может оставаться неизменной.

При назначении Ликсумии в дополнение к получаемому лечению сульфонилмочевинной или базальным инсулином для снижения риска гипогликемии возможно уменьшение дозы сульфонилмочевинной или базального инсулина.

Ликсумию не следует назначать в комбинации с базальным инсулином и сульфонилмочевинной по причине повышенного риска гипогликемии (см. «Особые указания»).

Применение Ликсумии не требует специального мониторинга уровня глюкозы крови. Тем не менее, когда она применяется в комбинации с сульфонилмочевинной или базальным инсулином, мониторинг уровня глюкозы крови или самоконтроль уровня глюкозы крови может быть необходим для того, чтобы скорректировать дозы сульфонилмочевинной или базального инсулина.

Особые популяции

Пожилые пациенты

На основании возраста коррекции доз не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Не имеется терапевтического опыта применения у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или у пациентов на терминальной стадии заболевания почек, и по этой причине не рекомендуется применять Ликсумию у этих групп пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции доз не требуется.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность ликсисенатида у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ введения

Ликсумия показана для подкожного введения в бедро, живот или плечо. Нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Ликсумию не следует использовать, если она замораживалась. Ликсумия может использоваться с одноразовыми иглами калибром от 29 до 32 для шприц-ручки. Иглы для шприц-ручки не включены.

Необходимо проинструктировать пациента выбрасывать иглу после каждого использования согласно требованиям локального законодательства по утилизации и хранить шприц-ручку без насаженной иглы. Это помогает предотвратить контаминацию и закупорку иглы. Шприц-ручка предназначена для использования только одним пациентом.

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы материалов должны быть утилизированы в соответствии с требованиями локального законодательства по утилизации.

Несовместимость

В условиях отсутствия исследований совместимости лекарственное средство не подлежит смешиванию с другими лекарственными средствами.

Побочные реакции

Краткая характеристика профиля безопасности

Более 2 600 пациентов в 8 больших плацебо-контролируемых исследованиях или исследованиях III фазы с активным контролем получали Ликсумию либо в монотерапии, либо в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной (с метформином или без него) или базальным инсулином (с метформином или без него или с сульфонилмочевинной или без нее).

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями во время клинических исследований являлись тошнота, рвота и диарея. Реакции в основном были легкими и преходящими.

Также установлены случаи гипогликемии (когда Ликсумия применялась в комбинации с сульфонилмочевинной и/или базальным инсулином) и головной боли. Аллергические реакции отмечались у 0,4% пациентов, применяющих Ликсумию.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые возникали с частотой > 5%, если частота возникновения была выше среди пациентов, получавших Ликсумию, чем среди пациентов, получавших все препараты сравнения; также включены нежелательные реакции с частотой возникновения $\geq 1\%$ в группе пациентов, получавших Ликсумию, если частота возникновения была выше в 2 раза, чем частота среди группы пациентов, получавших все препараты сравнения.

Нежелательные реакции, установленные в плацебо-контролируемых и исследованиях III фазы с активным контролем в течение всего периода лечения (включая период свыше основного 24-недельного периода лечения в исследованиях с ≥ 76 неделями всего лечения).

Побочные реакции представлены в зависимости от следующей частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным)

Очень часто ($\geq 1/10$)

- гипогликемия (в комбинации с сульфонилмочевинной и/или базальным инсулином)
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- грипп, инфекции верхних дыхательных путей, цистит, вирусная инфекция
- гипогликемия (в комбинации исключительно с метформином)
- головокружение, сонливость
- диспепсия
- боль в спине
- зуд в месте инъекции

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- анафилактическая реакция
- крапивница

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия

У пациентов, принимавших Ликсумию в монотерапии, симптоматическая гипогликемия возникала у 1,7% пациентов, получавших ликсисенатид, и у 1,6% пациентов, получавших плацебо. При применении Ликсумии в комбинации исключительно с метформином во время всего периода лечения симптоматическая гипогликемия возникала у 7,0% пациентов, получавших ликсисенатид, и у 4,8% пациентов, получавших плацебо.

У пациентов, принимавших Ликсумию в комбинации с сульфонилмочевинной и метформином, во время всего периода лечения симптоматическая гипогликемия возникала у 22,0% пациентов, получавших ликсисенатид, и у 18,4% пациентов, получавших плацебо (3,6% абсолютная разность). При применении Ликсумии в комбинации с базальным инсулином с метформином или без него во время всего периода лечения симптоматическая гипогликемия возникала у 42,1% пациентов, получавших ликсисенатид, и у 38,9% применяющих плацебо (3,2% абсолютная разность).

При применении Ликсумии в комбинации исключительно с сульфонилмочевинной во время всего периода лечения симптоматическая гипогликемия возникала у 22,7% пациентов, получавших ликсисенатид, в сравнении с 15,2%, получавших плацебо (7,5% абсолютная разность). При применении Ликсумии в комбинации с сульфонилмочевинной и базальным инсулином симптоматическая гипогликемия возникала у 47,2% пациентов, получавших ликсисенатид, по сравнению с 21,6%, получавших плацебо (25,6% абсолютная разность).

В целом во время всего периода лечения в плацебо-контролируемых исследованиях фазы III частота возникновения тяжелой симптоматической

гипогликемии была нечастой (0,4% у пациентов, получавших ликсисенатид, и 0,2% у пациентов, получавших плацебо).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Во время основного 24-недельного периода лечения тошнота и рвота были наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями. Частота возникновения тошноты была выше в группе ликсисенатида (26,1%) по сравнению с группой плацебо (6,2%), и частота возникновения рвоты была выше в группе ликсисенатида (10,5%) по сравнению с группой плацебо (1,8%). Реакции были в основном легкими и кратковременными и возникали в течение первых 3 недель после начала лечения. Впоследствии в течение следующих недель частота постепенно снижалась.

Реакции в месте введения

Во время основного 24-недельного периода лечения реакции в месте введения были установлены у 3,9% пациентов, получающих Ликсумию, реакции в месте введения были также установлены у 1,4% пациентов, получающих плацебо. Большинство реакций были легкими по интенсивности и обычно не приводили к прекращению лечения.

Иммуногенность

В связи с потенциальными иммуногенными свойствами лекарственных средств, содержащих протеины или пептиды, после лечения препаратом Ликсумия у пациентов могут вырабатываться антитела к ликсисенатиду, и в конце основного 24-недельного периода лечения в плацебо-контролируемых исследованиях у 69,8% пациентов, получавших ликсисенатид, был установлен положительный статус антител. В конце всего 76-недельного периода лечения процент серопозитивных пациентов был схожим. В конце основного 24-недельного периода лечения у 32,2% пациентов с положительным статусом антител концентрация антител была выше нижнего предела количественного выражения, а в конце всего 76-недельного периода лечения у 44,7% пациентов концентрация антител была выше нижнего предела количественного выражения. После прекращения лечения продолжалось наблюдение нескольких серопозитивных пациентов; в течение 3 месяцев процент уменьшился приблизительно до 90%, и через 6 месяцев и более-до 30%.

Изменение HbA_{1c} от исходного уровня было схожим независимо от статуса антител (положительный или отрицательный).

Из числа пациентов с измерением HbA_{1c} , получавших ликсисенатид, у 79,3% был либо негативный статус антител, либо концентрация антител была менее нижнего предела количественного выражения, а у остальных 20,7% пациентов концентрация антител была определена количественно. В подгруппе пациентов (5,2%) с самой высокой концентрацией антител средний показатель улучшения HbA_{1c} в неделю 24 и в неделю 76 находился в клинически значимых пределах измерений; тем не менее, имелась вариабельность гликемической реакции, и у 1,9% отсутствовало уменьшение показателя HbA_{1c} .

Статус антител (положительный или негативный) не позволяет прогнозировать уменьшение HbA_{1c} у отдельных пациентов.

Не имелось различия по общему профилю безопасности у пациентов, независимо от статуса антител, за исключением увеличения числа возникновения реакций в месте введения препарата (в течение всего периода лечения 4,7% у пациентов с положительным статусом антител, по сравнению с 2,5% у серонегативных пациентов). Большинство реакций в месте введения препарата были легкими, независимо от статуса антител.

Не отмечалось перекрестной реактивности по сравнению либо с нативным глюкагоном, либо с эндогенным ГПП-1.

Аллергические реакции

Во время основного 24-недельного периода лечения аллергические реакции, возможно связанные с ликсисенатидом (такие как анафилактическая реакция, ангионевротический отек и крапивница), были установлены у 0,4% пациентов, получавших ликсисенатид, в то время как возможно связанные аллергические реакции возникали менее чем у 0,1% пациентов, получавших плацебо.

Анафилактические реакции были установлены у 0,2% пациентов, получавших ликсисенатид, по сравнению с отсутствием реакций в группе плацебо. Большинство из установленных аллергических реакций по тяжести были легкими. Один случай анафилактоидной реакции был установлен во время клинических испытаний ликсисенатида.

Частота сердечных сокращений

В исследованиях с участием здоровых добровольцев транзитное увеличение частоты сердечных сокращений наблюдалось после введения ликсисенатида 20 мкг. Сердечная аритмия, в частности, тахикардия (0,8% в сравнении с < 0,1%), и учащенное сердцебиение (1,5% в сравнении с 0,8%) были установлены у пациентов, получавших ликсисенатид, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Отмена препарата

Во время основного 24-недельного периода лечения частота случаев прекращения лечения по причине нежелательных явлений составляла 7,4% в группе Ликсумии по сравнению с 3,2% в группе плацебо. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями, которые приводили к прекращению лечения в группе ликсисенатида, являлись тошнота (3,1%) и рвота (1,2%).

Репортирование подозреваемых побочных реакций

Важно репортирование подозреваемых побочных реакций после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг баланса пользы/риска лекарственного средства. Просим работников здравоохранения сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему репортирования.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ

Лекарственные взаимодействия

Ликсисенатид – это пептид, который не метаболизируется при участии цитохрома P450. В исследованиях *in vitro*, ликсисенатид не воздействовал на активность тестируемых изоферментов цитохрома P450 или человеческих транспортеров.

Замедление эвакуации содержимого желудка при применении ликсисенатида может уменьшать скорость абсорбции применяемых перорально лекарственных средств. Необходимо тщательно наблюдать пациентов, получающих лекарственные средства либо с узким терапевтическим индексом, либо лекарственные средства, которые требуют тщательного клинического мониторинга, особенно во время начала лечения ликсисенатидом. В отношении ликсисенатида эти лекарственные средства должны приниматься обычным способом. Если такие лекарственные средства должны приниматься с пищей, необходимо рекомендовать пациентам по возможности принимать их во время еды, когда не применяется ликсисенатид.

В отношении пероральных лекарственных средств, таких как антибиотики, которые, особенно в отношении эффективности зависят от пороговой концентрации, необходимо рекомендовать пациентам принимать как минимум за 1 час до или через 4 часа после инъекции ликсисенатида.

Кишечнорастворимые лекарственные формы, содержащие вещества, чувствительные к расщеплению в желудке, должны применяться за 1 час до или через 4 часа после инъекции ликсисенатида.

Парацетамол

Парацетамол применялся в качестве модели лекарственного средства для того, чтобы оценить эффект ликсисенатида на эвакуацию содержимого желудка. После применения однократной дозы парацетамола 1 000 мг, площадь под кривой (ППК) и $T_{1/2}$ парацетамола, оставались неизменными, независимо от времени его применения (до или после инъекции ликсисенатида). Когда он применялся через 1 час или 4 часа после 10 мкг ликсисенатида, показатель $C_{\text{макс}}$ парацетамола уменьшался, соответственно, на 29% и 31%, и средняя величина $T_{\text{макс}}$ была замедлена, соответственно, на 2,0 и 1,75 часа. При применении 20 мкг поддерживающей дозы прогнозировалась дальнейшее замедление $T_{\text{макс}}$ и уменьшение $C_{\text{макс}}$ парацетамола.

Не наблюдалось воздействия на $C_{\text{макс}}$ и $T_{\text{макс}}$ парацетамола, когда парацетамол применялся за 1 час до применения ликсисенатида.

Учитывая приведенные данные необходимость в коррекции доз парацетамола отсутствует, но удлинение $T_{\text{макс}}$, которое наблюдалось, когда парацетамол предназначался через 1-4 часа после приема ликсисенатида, следует учитывать, когда для эффективности необходимо быстрое начало действия.

Пероральные контрацептивы

После применения однократной дозы перорального контрацептива (этинилэстрадиола 0,03 мг/левоноргестрела 0,15 мг) за 1 час до или 11 часов после применения 10 мкг ликсисенатида, $C_{\text{макс}}$, ППК, $T_{1/2}$ и $T_{\text{макс}}$ этинилэстрадиола и левоноргестрела оставались неизменными.

Применение перорального контрацептива через 1 час или 4 часа после применения ликсисенатида не повлияло на ППК и $T_{1/2}$ этинилэстрадиола и

левоноргестрела, тогда как показатель $C_{\text{макс}}$ этинилэстрадиола уменьшался, соответственно, на 52% и 39%, а $C_{\text{макс}}$ левоноргестрела уменьшался, соответственно, на 46% и 20%, и средняя величина $T_{\text{макс}}$ замедлялась на 1-3 часа.

Уменьшение показателя $C_{\text{макс}}$ имеет ограниченную клиническую значимость, и коррекция дозы перорального контрацептива не требуется.

Аторвастатин

При применении 20 мкг ликсисенатида в комбинации с 40 мг аторвастатина утром в течение 6 дней, воздействие аторвастатина не изменялось, тогда как показатель $C_{\text{макс}}$ уменьшался на 31%, и величина $T_{\text{макс}}$ увеличилась на 3,25 часа. Такого увеличения для величины $T_{\text{макс}}$ не наблюдалось, если аторвастатин применялся вечером, а ликсисенатид утром, но показатели ППК и $C_{\text{макс}}$ аторвастатина, соответственно, увеличивались на 27% и 66%.

Эти изменения не являются клинически значимыми, и поэтому коррекции дозы аторвастатина не требуется, когда он применяется в комбинации с ликсисенатидом.

Варфарин и другие производные кумарина

После сопутствующего применения 25 мг варфарина с многократными дозами ликсисенатида 20 мкг, не отмечалось влияния на ППК или МНО (международное нормализованное отношение), тогда как показатель $C_{\text{макс}}$ снизился на 19%, а величина $T_{\text{макс}}$ увеличивалась до 7 часов.

На основании этих результатов, коррекции дозы варфарина не требуется, когда он применяется в комбинации с ликсисенатидом; тем не менее, во время начала или окончания лечения ликсисенатидом рекомендуется частый мониторинг МНО у пациентов, принимающих варфарин и/или производные кумарина.

Дигоксин

После совместного применения ликсисенатида 20 мкг и 0,25 мг дигоксина в состоянии равновесия ППК дигоксина не изменялась. Величина $T_{\text{макс}}$ дигоксина увеличилась на 1,5 часа, и показатель $C_{\text{макс}}$ снизился на 26%.

На основании этих результатов, коррекции доз дигоксина не требуется, когда он применяется в комбинации с ликсисенатидом.

Рамиприл

После совместного применения ликсисенатида 20 мкг и 5 мг рамиприла в течение 6 дней, показатель ППК рамиприла увеличивался на 21%, тогда как показатель $C_{\text{макс}}$ снизился на 63%. Показатели ППК и $C_{\text{макс}}$ активного метаболита (рамиприлата) не изменялись. Величина $T_{\text{макс}}$ рамиприла и рамиприлата увеличилась приблизительно на 2,5 часа.

На основании этих результатов, коррекции дозы рамиприла не требуется, когда он применяется в комбинации с ликсисенатидом.

Особые указания

Терапевтический опыт применения ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 1 типа отсутствует, его не следует применять у данных пациентов. Ликсисенатид не следует применять для лечения диабетического кетоацидоза.

Острый панкреатит

Применение агонистов рецепторов глюкагоноподобных пептидов-1 (ГПП-1) было связано с риском развития острого панкреатита. Сообщалось о нескольких событиях острого панкреатита при применении ликсисенатида, хотя причинной связи не было установлено. Необходимо информировать пациентов о типичных симптомах острого панкреатита: постоянные, сильные абдоминальные боли. При подозрении на панкреатит необходимо прекратить применение ликсисенатида; если острый панкреатит подтверждается, применение ликсисенатида не должно возобновляться. Необходимо проявлять осторожность при применении у пациентов, перенесших панкреатит.

Тяжелые желудочно-кишечные заболевания

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 может быть связано с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта. Ликсисенатид не исследовался у пациентов с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, включая тяжелый гастропарез, и по этой причине у таких пациентов применение ликсисенатида не рекомендуется.

Нарушение функции почек

Отсутствуют данные о терапевтическом опыте применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или у пациентов в терминальной стадии болезни почек. Применение препарата Ликсумия у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или у пациентов в терминальной стадии болезни почек не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Гипогликемия

У пациентов, получающих Ликсумию с сульфонилмочевинной или базальным инсулином, может существовать повышенный риск гипогликемии. Для снижения риска гипогликемии возможно уменьшение дозы сульфонилмочевинной или базального инсулина (см. «Способ применения и дозы»). Ликсумию не следует применять в комбинации с базальным инсулином и сульфонилмочевинной по причине повышенного риска гипогликемии.

Сопутствующие лекарственные средства

Замедление эвакуации содержимого желудка при применении ликсисенатида может уменьшать скорость абсорбции применяемых перорально лекарственных средств. У пациентов, получающих пероральные лекарственные средства, для которых требуется быстрая желудочно-кишечная абсорбция, клинический мониторинг, или средства с узким терапевтическим индексом, Ликсумия должна применяться с осторожностью. Специальные рекомендации относительно приема таких лекарственных средств даны в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Неисследованные популяции

Ликсисенатид не исследовался в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Обезвоживание

Пациентам, получающим лечение препаратом Ликсумия, необходимо поставить в известность о потенциальном риске обезвоживания в связи с

нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и принимать меры предосторожности, чтобы избежать гиповолемии.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит метакрезол, который может вызывать аллергические реакции.

Женщины детородного возраста

Ликсумия не рекомендуется женщинам детородного возраста, которые не применяют контрацептивы.

Беременность

Не имеется достаточных данных по применению Ликсумии у беременных женщин. Доклинические исследования показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для людей неизвестен. Ликсумию не следует применять во время беременности. Вместо этого рекомендуется применение инсулина. Если пациентка желает забеременеть или беременность наступила, лечение Ликсумией необходимо прекратить.

Лактация

Неизвестно, проникает ли Ликсумия в грудное молоко человека. Ликсумию не следует применять в период лактации.

Фертильность

Доклинические исследования не показывают прямого вредного воздействия на фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Ликсумия не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или механизмами. При приеме в комбинации с сульфонилмочевинной или базальным инсулином необходимо рекомендовать пациентам принимать меры предосторожности, чтобы избежать гипогликемии во время управления транспортным средством или механизмами.

Передозировка

Во время клинических исследований дозы ликсисенатида до 30 мкг дважды в сутки вводились пациентам с диабетом 2 типа в 13-недельном исследовании. Наблюдались повышенная частота возникновения случаев нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В случае передозировки в соответствии с клиническими признаками и симптомами у пациента должно быть начато соответствующее поддерживающее лечение, и доза ликсисенатида должна быть уменьшена до назначенной дозы.

Форма выпуска

По 3 мл препарата в картридже из бесцветного стекла (тип I). Картридж укупорен фланцевой крышкой со вставленной ламинированной герметизирующей мембраной на одном конце и ограничителем хода поршня на другом конце. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку.

По 1 шприц-ручке зеленого цвета 10 мкг или по 2 шприц-ручки пурпурного цвета 20 мкг вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить вдали от морозильной камеры.

После первого использования шприц-ручку можно применять в течение 14 дней при хранении при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи-авентис групп, Франция

Производитель

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Адрес местонахождения: Industriepark Hoechst, Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013 г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев 187Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев 187Б

Телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

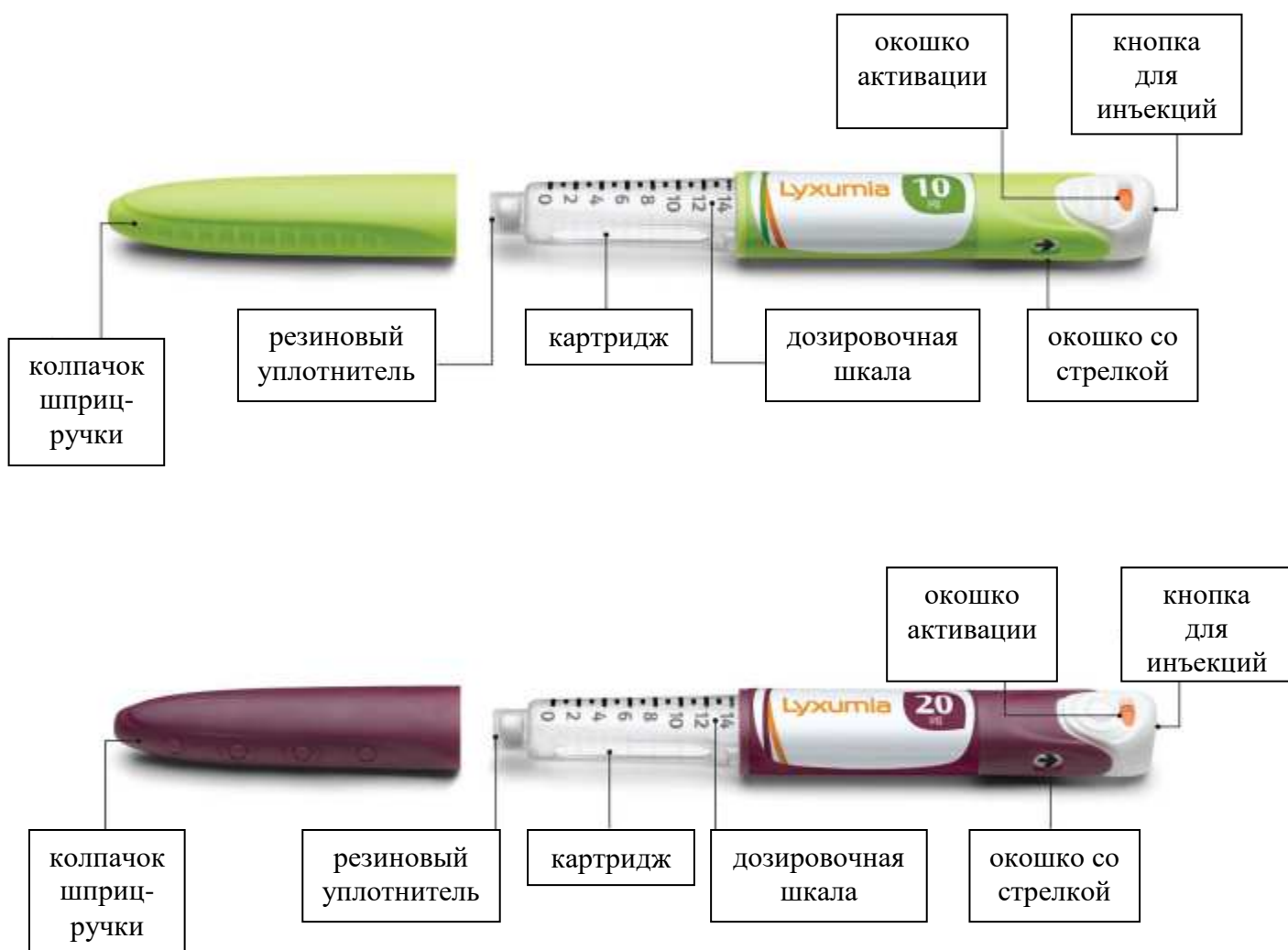
Инструкция по применению шприц-ручки Ликсумия

Перед использованием шприц-ручки Ликсумия внимательно прочитайте инструкцию. Сохраните настоящую инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства для дальнейшего обращения.

Ликсумия представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку для инъекции содержащую 14 доз. Каждая доза содержит 10 мкг или 20 мкг ликсисенатида в 0,2 мл.

- Выполняйте только одну инъекцию в день.
- В каждой шприц-ручке Ликсумия содержится 14 предварительно заполненных доз. Измерять каждую дозу не требуется.
- Перед использованием шприц-ручки проконсультируйтесь с врачом о том, как правильно вводить препарат.
- Если следовать инструкциям самостоятельно совершенно не представляется возможным, или не можете справиться со шприц-ручкой (например, при наличии проблем со зрением), воспользуйтесь посторонней помощью.

Строение шприц-ручки с препаратом Ликсумия



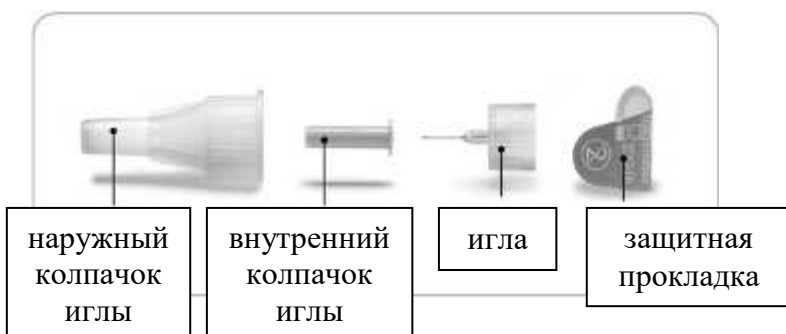


Черный плунжер

После каждой инъекции черный плунжер будет продвигаться вдоль дозировочной шкалы. В примере выше количество доз показывает, что осталось 13 инъекций.

- Эта шприц-ручка предназначена только для одного человека. Совместное использование запрещено.
- Всегда проверяйте маркировку, чтобы не перепутать шприц-ручки Ликсумии. Также проверяйте, не истек ли срок хранения. Применение неподходящего препарата может нанести вред здоровью.
- Не пытайтесь извлекать жидкость из картриджа с помощью шприца.

Информация об иглах (поставляются отдельно)



- Используйте только иглы, одобренные для применения с Ликсумией. Используйте для шприц-ручки Ликсумия одноразовые иглы калибром от 29 до 32. Будет лучше, если Вы спросите врача о длине и калибре игл.
- Если инъекция вводится с посторонней помощью, необходимо соблюдать осторожность для того, чтобы не ранить кого-либо иглой. В противном случае возможна передача инфекции.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу в целях предупреждения контаминации Ликсумии и возможной закупорки иглы.

Начало использования

- Активируйте шприц-ручку в день введения первой инъекции

Сначала активируйте новую шприц-ручку

- **Перед введением дозы**-перед введением препарата Вы должны удалить излишки жидкости из новой шприц-ручки. Это производится один раз и называется «активацией». Процедура активации изложена в шагах 1-5 далее.
- Активация выполняется для того, чтобы убедиться, что шприц-ручка функционирует нормально и что доза первой инъекции точная.
- **Не повторяйте** процесс активации. Иначе получить 14 доз из шприц-ручки Ликсумия не получится.

На рисунке ниже показано как после активации меняется окошко активации на кнопку для инъекций.

Новая шприц-ручка
(окошко оранжевого цвета)



Ручка, готовая для инъекций
(окошко белого цвета)



Ручка активирована и готова для инъекций.

После активации окошко остается белым.

Процедура активации новой шприц-ручки Ликсумия

Шаг 1 Снимите колпачок шприц-ручки и проверьте шприц-ручку

Проверьте, чтобы окошко активации было оранжевого цвета.

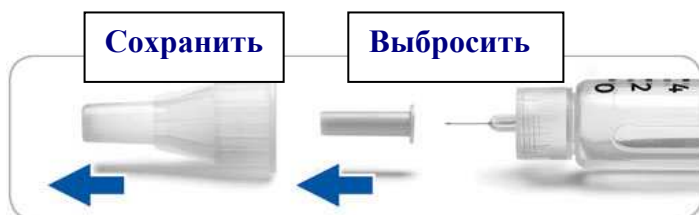


Проверьте жидкость. Она должна быть прозрачной и бесцветной, не содержащей частиц. В противном случае не используйте шприц-ручку. Свяжитесь с врачом.

Шаг 2 Подсоедините иглу и снимите колпачок с иглы



Для активации всегда используйте **новую иглу**. Удалите защитную прокладку с наружного колпачка иглы. Расположите иглу строго вертикально по отношению к шприц-ручке. Во время навинчивания держите иглу прямо.



Будьте осторожны, не поранитесь обнаженной иглой.

Снимите наружный и внутренний колпачки иглы. Сохраните наружный колпачок иглы - он понадобится, чтобы позже снять иглу.

Шаг 3 Потяните кнопку для инъекций



С усилием потяните кнопку для инъекций до упора.



Теперь стрелка будет показывать в направлении иглы.

Шаг 4 Нажмите и удерживайте кнопку для инъекций, чтобы удалить лишнюю жидкость



Направьте иглу в подходящую емкость (наподобие бумажного стаканчика или салфетки), чтобы можно было собрать жидкость и выбросить.

Нажмите кнопку для инъекций до упора. Вы можете почувствовать или услышать «щелчок».

Удерживайте кнопку для инъекций нажатой и медленно сосчитайте до 5 для того, чтобы удалить последние капли.



Если жидкость не вытекает, смотрите раздел «Вопросы и ответы». Проверьте, чтобы окошко активации теперь стало белого цвета.

Шаг 5 Теперь шприц-ручка активирована.

Не активируйте шприц-ручку снова.

Не заменяйте иглу между активацией и первой инъекцией.

Для выполнения первой инъекции сразу переходите к Шагу С.

ЕЖЕДНЕВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШПРИЦ-РУЧКИ

Следуйте инструкциям, изложенным в настоящем разделе, только, если окошко активации белого цвета.

Каждый день вводите только одну дозу.

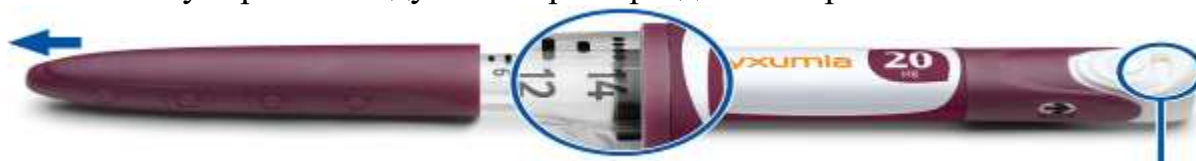


Шаг А. Снимите колпачок шприц-ручки и проверьте шприц-ручку



Проверьте жидкость. Она должна быть прозрачной и бесцветной, не содержащей частиц. В противном случае не используйте шприц-ручку.

При наличии пузырьков воздуха смотрите раздел «Вопросы и ответы».



Проверьте количество доз в шприц-ручке, оценив положение черного плунжера на дозировочной шкале.

Проверьте, чтобы окошко активации было белым. Если оно оранжевого цвета, перейдите к разделу Начало использования.

Проверьте этикетку на шприц-ручке во избежание введения другого препарата.

Шаг В. Прикрепите новую иглу и снимите колпачок с иглы.



Для каждой инъекции используйте **новую иглу**.

Удалите защитную прокладку с наружного колпачка иглы.

Расположите иглу строго вертикально по отношению к шприц-ручке. Во время навинчивания держите иглу прямо.



Будьте осторожны, не поранитесь обнаженной иглой.

Снимите наружный и внутренний колпачки иглы. Сохраните наружный колпачок иглы, он понадобится, чтобы позже удалить иглу.

Шаг С. Потяните кнопку для инъекций



С усилием потяните кнопку для инъекций до упора.



Теперь стрелка будет показывать в направлении иглы.

Шаг D. Нажмите и удерживайте кнопку для инъекций, чтобы ввести дозу



Захватите складку кожи и вставьте иглу (относительно того, куда вводить препарат, смотрите раздел «Места введения лекарственного средства»).

Нажмите кнопку для инъекций до упора. Вы можете почувствовать или услышать «щелчок».

Удерживайте кнопку для инъекций нажатой и медленно сосчитайте до 5 для того, чтобы ввести полную дозу.

Доза введена. Вытащите иглу из кожи.

Шаг Е. После каждой инъекции удаляйте и выбрасывайте иглу



Поместите наружный колпачок иглы на плоскую поверхность. Направьте иглу в наружный колпачок иглы. Наденьте наружный колпачок обратно.



Сожмите наружный колпачок иглы, чтобы захватить иглу, и используйте его, чтобы открутить иглу от шприц-ручки.



Спросите врача о способе утилизации использованных игл.
Верните колпачок на место.

Шаг F. При введении каждой инъекции повторяйте шаги, описанные в разделе Ежедневное использование шприц-ручки.

Выбросьте шприц-ручку через 14 дней после активации, даже если в шприц-ручке осталось лекарственное средство.

Таблица активации и утилизации

Занесите в таблицу дату активации шприц-ручки и дату утилизации спустя 14 дней.

Ручка	Дата активации	Дата утилизации
1.		
2.		

Хранение

Общая информация

- Храните шприц-ручки Ликсумия в безопасном, недоступном для детей месте.
- Храните шприц-ручки Ликсумия в защищенном от пыли и грязи месте.
- После каждого использования надевайте колпачок обратно на шприц-ручку для защиты от света.
- Не используйте Ликсумию после даты истечения срока хранения, которая указана на этикетке и на коробке. Дата истечения срока относится к последнему дню обозначенного месяца.

До активации шприц-ручки:

- Храните неиспользованные шприц-ручки Ликсумия в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С.
- Не замораживайте шприц-ручки Ликсумия и не используйте Ликсумию, если она была заморожена.
- Перед использованием подождите, пока шприц-ручка не нагреется до комнатной температуры.

После активации шприц-ручки:

- Храните активированную шприц-ручку Ликсумия при температуре ниже 30 °С. Не замораживать Ликсумию после активации.
- Не хранить шприц-ручку Ликсумия с насаженной иглой. Прикрепленная игла может привести к контаминации и попаданию воздуха, что может повлиять на точность дозы.

- После активации шприц-ручка используется вплоть до 14 дней. Через 14 дней выбросите использованную шприц-ручку с Ликсумией, даже если в шприц-ручке осталось лекарственное средство.

Утилизация

- Прежде чем выбросить шприц-ручку Ликсумия, наденьте обратно колпачок.
- Выбросьте шприц-ручку с Ликсумией. Спросите врача о способе утилизации использованных лекарственных средств.

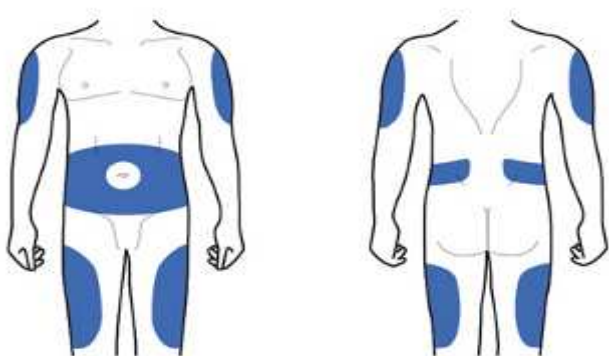
Обращение

- Осторожно обращайтесь со шприц-ручкой Ликсумия.
- Очистка наружной поверхности шприц-ручки Ликсумия производится протиранием влажной тканью.
- Во избежание повреждения запрещено мочить, мыть шприц-ручку Ликсумия, а также наносить на нее растворы (смазывать ее).
- Если Вы считаете, что шприц-ручка Ликсумия повреждена, не используйте её. Не пытайтесь починить шприц-ручку.

Места введения лекарственного средства

спереди

сзади



Ликсумия должна вводиться под кожу в любую из областей, показанных синим цветом выше на рисунке. Это бедро, живот или плечо. Спросите врача о том, как правильно вводить препарат.

Вопросы и ответы

Что делать, если забыли активировать Ликсумию или в случае самостоятельной инъекции Ликсумии до активации?

Если Вы ввели себе препарат, прежде чем активировали шприц-ручку, не вводите вторую инъекцию. Свяжитесь с врачом, чтобы проконсультироваться относительно проверки уровня глюкозы в крови.

Что делать, если в контейнере имеются пузырьки воздуха?

Небольшие пузырьки воздуха в контейнере, считается нормальным явлением, они не принесут вреда. Это не скажется на дозе. Продолжайте следовать инструкциям. Если Вам необходима помощь, свяжитесь с врачом или медсестрой.

Что делать, если во время активации не выделяется жидкость?

Может быть закупорена или неправильно прикручена игла. Удалите иглу со шприца, присоедините новую иглу и повторите только Шаги 4 и 5. Если

жидкость по-прежнему не выделяется, шприц-ручка Ликсумия может быть повреждена. Не используйте эту упаковку с Ликсумией. Свяжитесь с врачом, чтобы попросить помощи.

Что делать, если трудно нажимать до упора кнопку для инъекций?

Игла может быть закупорена или неправильно прикручена. Вытащите иглу из кожи и снимите иглу со шприц-ручки. Прикрепите новую иглу и повторите только Шаги D и E. Если жидкость по-прежнему не вытекает, шприц-ручка Ликсумия может быть повреждена. Не используйте эту упаковку Ликсумии. Свяжитесь с врачом за помощью.

Если у Вас имеются вопросы относительно Ликсумии или относительно диабета, спросите врача или позвоните по местному номеру в компанию «Санофи», указанному в «Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства» в упаковке с Ликсумией (предоставляется отдельно в коробке).