

მოკლე ანოტაცია- ვიქტოზა, გამოყენებისათვის მზა საინექციო ხსნარის 6 მგ/მლ შპრიც-კალამი/

ვიქტოზა ®, საინექციო ხსნარის შემცველი, გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალამი- 6 მგ/მლ

(ნოვო ნორდისკ- დანია)

მოკლე ანოტაცია:

1/ სამკურნალო პროდუქტის დასახელება:

ვიქტოზა ®- 6 მგ/მლ საინექციო ხსნარი, გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალამი

სტერილური

2/ ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა:

აქტიური ნივთიერება:

ლირაგლუტიდი- არის ადამიანის GLP-1 (გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდ -1) ანალოგი. რეკომბინატული დნმ-ის (დეოქსირიბონუკლეინის მჟავა) ბიოტექნოლოგიის მეთოდით წარმოებული Saccharomyces cerevisiae შტამების გამოყენებით.

* 1 გამოყენებისათვის საჭირო 1 შპრიც- კალამი (3 მლ) შეიცავს 18 მგ ლირაგლუტიდის აქტიურ ნივთიერებას.

დამხმარე ნივთიერებები:

ნატრიუმის ჰიდროქსიდი q.s.(pH-ის რეგულირებისთვის)

ნატრიუმის წყალბადის ფოსფატის დიჰიდრატი - 1,42 მგ/მლ

დამატებითი დამხმარე ნივთიერების სანახავად იხილეთ პუნქტი 6.1

3/ ფარმაცევტული ფორმა:

გამოყენებისათვის მზა საინექციო ხსნარის შპრიც-კალამი

გამჭვირვალე, უფერო ან თითქმის უფერო იზოტონიკური ხსნარი, pH=8.15

4/ კლინიკური მახასიათებლები:

4.1 თერაპიული ჩვენებები

ვიქტოზა (რ) ნაჩვენებია მოზრდილთა, ასევე მოზარდთა და 10 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვების სამკურნალოდ, რომელთა მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის ადეკვატურად კონტროლი შეუძლებელია, იგი გამოიყენება დიეტასა და ვარჯიშთან ერთად გლიკემიური კონტროლის მისაღწევად შემდეგ შემთხვევებში:

-როგორც მონოთერაპია იმ შემთხვევებში, როდესაც მეტფორმინის გამოყენება არ არის მიზანშეწონილი უკუჩვენებების გამო;

- როგორც კომბინირებული თერაპია, დიაბეტის სამკურნალოდ სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ერთად .

ვიქტოზა (რ) ნაჩვენებია მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მქონე მოზრდილებისათვის, რომლებსაც ასევე აქვთ გულ-სისხლძრღვთა დაავადებები, რათა შემცირდეს მძიმე კარდიოვასკულარული შემთხვევების რისკი.

კომბინირებული თერაპიის ეფექტურობა გლიკემიურ კონტროლსა და კარდიოვასკულარულ შემთხვევებზე და შესწავლილ პოპულაციასთან დაკავშირებული კვლევების შედეგების სანახავად იხილეთ თავები 4.4, 4.5 და 5.1;

4.2 დოზირება და მიღების წესი:

დოზირება /მიღების სიხშირე და ხანგრძლივობა

კუჭ-ნაწლავის ტოლერანტობის გასაუმჯობესებლად, საწყისი დოზა იქნება დღეში 0.6 მგ. ლირაგლუტიდი. მინიმუმ ერთი კვირის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს 1.2 მგ-მდე. ზოგიერთი პაციენტისთვის უმჯობესი იქნება დოზის გაზრდა 1.2 მგ-დან 1.8 მგ-მდე და კლინიკური კვლევის პასუხზე დაყრდნობით, გლიკემიის კონტროლის შემდგომი გაუმჯობესების მიზნით, დოზის აზრდა შეიძლება 1.8 მგ-მდე, მინიმუმ ერთი კვირის შემდეგ. არ არის რეკომენდებული წამლის 1,8 მგ-ზე მაღალი დღიური დოზების მიღება.

ვიქტოზა(რ) პრეპარატის სულფონილშარდოვანას წარმოებულებით ან ინსულინით თერაპიასთან კომბინირებულად გამოყენებისას, ჰიპოგლიკემიის რისკის შესამცირებლად გასათვალისწინებელია სულფონილშარდოვანას ან ინსულინის დოზის შემცირება (იხ. პუნქტი 4.4). სულფონილურას წარმოებულებით კომბინირებული თერაპია განკუთვნილია მხოლოდ ზრდასრული პაციენტებისთვის.

ვიქტოზა(რ) დოზის კორექტირებისთვის პაციენტს არ სჭირდება სისხლში გლუკოზის თვითგაზომვა. ვიქტოზით თერაპიის დაწყებისას და ინსულინის დოზის შემცირებისას პაციენტმა უნდა გაიზომოს სისხლში გლუკოზის დონე, სულფონილშარდოვანას და ინსულინის დოზის კორექტირებისთვის. რეკომენდებულია ინსულინის დოზის ეტაპობრივი შემცირება.

პრეპარატის მიღების წესი:

ვიქტოზა(რ) არ უნდა იქნას შეყვანილი ინტრავენურად (ვენაში) ან ინტრამუსკულარულად (კუნთში).

ვიქტოზა(რ) ინექცია შეიძლება გაკეთდეს მუცელში, ბარძაყში ან მკლავის ზედა ნაწილში კანქვეშ შეყვანის გზით ნებისმიერ დროს, დღეში ერთხელ, საკვების მიღების მიუხედავად. ინექციის ადგილი და დრო შეიძლება შეიცვალოს დოზის კორექციის საჭიროების გარეშე. თუმცა, რეკომენდებულია ინექციისავის დღის ყველაზე შესაფერისი დრო შეირჩეს და ვიქტოზა(რ) ინექცია ყოველდღე დაახლოებით ერთსა და იმავე დროს გაკეთდეს. ინექციის გაკეთებასთან დაკავშირებული დეტალური ინფორმაციისთვის იხილეთ თავი 6.6 .

დამატებითი ინფორმაცია სპეციფიკური პაციენტებისათვის:

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში დოზის კორექტირება არ არის საჭირო. თირკმლის ბოლო სტადიის უკმარისობის შემთხვევაში, არ არის დადგენილი თერაპიული გამოცდილება, აქედან გამომდინარე, აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებში ვიქტოზა(რ) პრეპარატის გამოყენება არ არის რეკომენდებული (იხილეთ თავი 5.1 და 5.2).

ღვიძლის უკმარისობა:

ღვიძლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, დოზის კორექტირების რეკომენდაცია არ იძლევა. ხოლო ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებისათვის ვიქტოზა(რ) პრეპარატის გამოყენება არარეკომენდირებულია (იხილეთ თავი 5.2).

პედიატრიული პაციენტები:

მოზარდთა, 10 წლისა და უფროსი ასაკის პაციენტებში დოზის კორექტირება არ არის საჭირო. 10 წლის ქვევით ასაკის პაციენტებისათვის მონაცემები არ მოიპოვება (იხილეთ თავები 5.1 და 5.2).

გერიატრიული (ასაკოვანი) პაციენტები:

65 წლის ასაკის ზემოთ მყოფი პაციენტებს არ სჭირდებათ განსაკუთრებული კორექტირება პრეპარატის დღიური დოზის მიმართ (იხილეთ თავი 5.2).

4.3 უკუჩვენებები:

პრეპარატზე უკუჩვენებაა მისი აქტიური ნივთიერების ან/და პუნქტ 6.1-ში მოცემული რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ მგრძნობელობის შემთხვევაში.

ასევე, პრეპარატის უკუჩვენებაა პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ფარისებრი ჯირკვლის მედულარული კარცინომის პირადი ან ოჯახური ისტორია ან პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზმის სინდრომი, ტიპი 2.

4.4. გამოყენების სპეციალური რეკომენდაციები და გაფრთხილებები:

პრეპარატი ვიქტოზა(რ) არ გამოიყენება 1-ლი ტიპის დიაბეტის მქონე პაციენტებში ან დიაბეტური კეტოაციდოზის მურნალობისას.

პრეპარატი ვიქტოზა(რ) არ ცვლის ინსულინს. იმ პაციენტებში, რომლებიც იყენებდნენ ინსულინს, მისი მკვეთრი შეწყვეტის ან დოზის შემცირების შემდეგ დაუფიქსირდთ დიაბეტური კეტოაციდოზი (იხილეთ თავი 4.2).

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ IV ფუნქციური კლასის ქრონიკული უკმარისობა ნიუ-იორკის კარდიოლოგიის ასოციაციის (NYHA) კლასიფიკაციის მიხედვით, პრეპარატის თერაპევტული გამოცდილება არ არსებობს, ამიტომ, ლირაგლუტიდის გამოყენება აღნიშნულ პაციენტებში არარეკომენდებულია.

პრეპარატის გამოყენების შეზღუდული გამოცდილება არსებობს ნაწლავის ანთებითი დაავადებისა და დიაბეტური გასტროპარეზის მქონე პაციენტებში . აღნიშნულ პაციენტებში პრეპარატის გამოყენება არ არის რეკომენდებული, რადგან იწვევს კუჭ-ნაწლავის ტრანზიტორულ გვერდით რეაქციებს, როგორიცაა გულისრევა, ღებინება და დიარეა.

მწვავე პანკრეატიტი

მწვავე პანკრეატიტი დაფიქსირდა GLP-1 რეცეპტორების აგონისტების გამოყენებისას. პაციენტები უნდა იყვნენ ინფორმირებული მწვავე პანკრეატიტის დამახასიათებელ სიმპტომებთან დაავშირებით. თუ არის საფუძვლიანი ეჭვი პაკნრეატიტის სიმპტომების არსებობისა, ლირაგლუტიდის გამოყენება უნდა შეჩერდეს, ხოლო თუ დაისვა მწვავე პანკრეატიტის დიაგნოზი, ლირაგლუტიდის ხელახალი გამოყენება არარეკომენდებულია (იხილეთ თავი 4.8 და 5.1).

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება

კლინიკური კვლევების შედეგად, მანამდე ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების მქონე პაციენტებში, იყო შეტყობინებები თირეოიდიტთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენების შესახებ, როგორიცაა ჩიყვი. აქედან გამომდინარე, აღნიშნულ პაციენტებთან ლირაგლუტიდის გამოყენება უნდა მოხდეს დიდი სიფრთხილით.

ჰიპოგლიკემია

პაციენტებში, რომლებიც იყენებენ ლირაგლუტიდს სულფონილურას წარმოებულების შემცველ პრეპარატებთან ან ინსულინთან ერთად, იზრდება ჰიპოგლიკემიის რისკი (იხილეთ თავი 4.8). სულფონილურას წარმოებულების ან ინსულინის დოზის შემცირებისთანავე ჰიპოგლიკემიის რისკიც შემცირდება.

დეჰიდრატაცია

ლირაგლუტიდით მკურნალობის დროს პაციენტებთან, თირკმლის უკმარისობასა და თირკმლის მწვავე დაზიანებასთან ერთად, დაფიქსირდა დეჰიდრატაციის (წყლის დაკარგვა) ნიშნები და სიმპტომები. პაციენტები, რომლებიც მკურნალობენ ლირალუტიდიტ, უნდა იყვნენ გაფრთხილებული დეჰიდრატაციის პოტენციური რისკის შესახებ, რომელიც დაკავშირებულია კუჭ-ნაწლავის გვერდით მოვლენებთან და ასევე, პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაციები სითხის დაკარგვის წინააღმდეგ სიფრთხილის ზომების მიღებას თაობაზე.

მოკვლევის შესაძლებლობა

ბიოტექნოლოგიური პროდუქტების მიკვლევადობის უზრუნველსაყოფად, პაციენტის საქმეში უნდა ჩაიწეროს გამოყენებული პროდუქტის სავაჭრო დასახელება და სერიული ნომერი.

ეს სამკურნალო პროდუქტი შეიცავს 1 მმოლ-ზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) დოზაზე, რაც ნიშნავს რომ ის არსებითად "ნატრიუმისგან თავისუფალია".

4.5 სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

in Vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ ლირაგლუტიდს აქვს ძალიან დაბალი პოტენციალი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებისა სხვა აქტიურ ნივთიერებებთან, რაც დაკავშირებულია ციტოქრომ P450-თან და პლაზმის ცილებთან შეკავშირებასთან.

ლირაგლუტიდის მიღებისას კუჭის დაცლის უმნიშვნელო შეფერხებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს თანმხლები პერორალური მედიკამენტების აბსორბციაზე. ურთიერთქმედების კვლევებმა არ აჩვენა შეწოვის რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვანი შეფერხება და ამიტომ დოზის კორექციის საჭიროება არ დგას. მძიმე დიარეის მინიმუმ ერთი ეპიზოდი დაფიქსირდა რამდენიმე პაციენტში, რომლებიც მკურნალობდნენ ლირაგლუტიდით. დიარეამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს სხვა პერორალური მედიკამენტების აბსორბციაზე (შეწოვაზე).

ვარფარინი და კუმარინის სხვა წარმოებულები

ურთიერთქმედების თაობაზე რაიმე სახის კვლევა არ ჩატარებულა. არ უნდა გამოირიცხოს კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება ისეთი დაბალი ხსნადობის ან ვიწრო თერაპიული ინდექსის მქონე აქტიურ ნივთიერებებთან, როგორიცაა ვარფარინი. პაციენტებში, რომლებიც იყენებენ ვარფარინს ან კუმარინის სხვა წარმოებულებს, ლირაგლუტიდით მკურნალობის დაწყებისას რეკომენდებულია უფრო ხშირი INR (საერთაშორისო სტანდარტიზებული თანაფარდობის) მონიტორინგი.

პარაცეტამოლი

1000 მგ ერთჯერადი დოზის შემდეგ ლირაგლუტიდი არ ცვლის პარაცეტამოლის მთლიან ექსპოზიციას. პარაცეტამოლის Cmax შემცირდა 31%-ით და მედიანური Tmax დაყოვნებული იქნა 15 წუთამდე. პარაცეტამოლის ერთდროული მიღებისას დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

ატორვასტატინი

40 მგ ერთჯერადი დოზის შემდეგ ლირაგლუტიდი არ ცვლიდა ატორვასტატინის მთლიან ექსპოზიციას კლინიკურად მნიშვნელოვანი ხარისხით. ამიტომ ლირაგლუტიდთან ერთად მიღებისას, ატორვასტატინის დოზის კორექცია საჭირო არ არის. ლირაგლუტიდთან ერთად ატორვასტატინის Cmax შემცირდა 38%-ით და მედიანური Tmax დაყოვნებული იქნა 1-დან 3 საათამდე.

გრიზეოფულვინი

500 მგ ერთჯერადი დოზის შემდეგ ლირაგლუტიდი არ ცვლიდა გრიზეოფულვინის მთლიან ექსპოზიციას კლინიკურად მნიშვნელოვანი ხარისხით. გრიზეოფულვინის Cmax გაიზარდა 37%-ით და მედიანური Tmax უცვლელი დარჩა. დოზის კორექცია არ არის საჭირო გრიზეოფულვინისა და დაბალი ხსნადობისა და მაღალი გამტარიანობის სხვა ნაერთებისთვის.

დიგოქსინი

დიგოქსინის 1 მგ ერთჯერადი დოზისა და ლირაგლუტიდის ერთად გამოყენებამ აჩვენა დიგოქსინის AUC (ფართობი მრუდის ქვეშ) 16%-ით დაქვეითება. Cmax შემცირდა 31%-ით, ხოლო დიგოქსინის მედიანური Tmax დაყოვნებული იქნა 1-დან 1,5 საათამდე. ამ შედეგების მიხედვით, დიგოქსინის დოზირებაში რაიმე სახის კორექციის საჭიროება არ არსებობს.

ლიზინოპრილი

ლიზინოპრილის 20 მგ ერთჯერადი დოზისა და ლირაგლუტიდის ერთად გამოყენებამ აჩვენა ლიზინოპრილის AUC (ფართობი მრუდის ქვეშ) 15%-ით დაქვეითება. Cmax შემცირდა 27%-

ით, ხოლო ლიზინოპრილის მედიანური Tmax დაყოვნებული იქნა 6-დან 8 საათამდე. ამ შედეგების მიხედვით, ლიზინოპრილის დოზირებაში რაიმე სახის კორექციის საჭიროება არ არსებობს.

ორალური კონტრაცეპტივები

ორალური კონტრაცეპტივის ერთჯერადი დოზის ლირაგლუტიდთან ერთად გამოყენების შემდეგ, ეთინილ ესტრადიოლი და ლევონორგესტრელი Cmax შემცირდა შესაბამისად 12%-ით და 13%-ით. თვითოეული პრეპარატისათვის Tmax დაყოვნებული იქნა 1,5 საათამდე. ლირაგლუტიდი არ ცვლიდა ეთინილ ესტრადიოლისა და ლევონორგესტრელის მთლიან ექსპოზიციას კლინიკურად მნიშვნელოვანი ხარისხით. ამიტომ, ლირაგლუტიდთან ერთად მათი გამოყენებისას მოსალოდნელია, რომ კონტრაცეპტიულ ეფექტზე არ იმოქმედებს.

ინსულინი

არ დაფიქსირებულა ფარმაკოკინეტიკური ან ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება ლირაგლუტიდსა და ინსულინის დეტემირს შორის, როდესაც ერთჯერადი დოზა 0.5 ე/კგ ინსულინის დეტემირი და 1.8 მგ ლირაგლუტიდი შეყვანილი იყო მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე პაციენტებში წონასწორულ მდგომარეობაში.

პედიატრიული პაციენტები

ურთიერთქმედების კვლევები ჩატარდა მხოლოდ ზრდასრული პაციენტებისათვის.

4.6 ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რეკომენდაციები:

ორსულობის კატეგორია C

- ნაყოფზე არასასურველი ზემოქმედება აჩვენა ცხოველთა რეპროდუქციის კვლევებმა და არ ჩატარებულა ადექვატური და კარგად კონტროლირებადი კვლევები ადამიანებზე, მაგრამ შესაძლო რისკების მიუხედავად, პოტენციური სარგებელი შეიძლება გაამართლოს ორსულ ქალებში მისმა გამოყენებამ .

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/შობადობის კონტროლი (კონტრაცეფცია)

ქალები, რომლებიც იყენებენ ვიქტოზა(რ) პრეპარატს და ამავე დროს არიან რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები, უნდა გამოიყენონ შობადობის კონტროლის (კონტრაცეფციის) საშუალებები.

ორსულობის პერიოდი

ორსულ ქალებში ვიქტოზა(რ) პრეპარატის გამოყენებასთან დაკავშირებით საკმარისი მონაცემები არ არსებობს. ცხოველთა რეპროდუქციის კვლევებმა გამოავლინა რეპროდუქციული ტოქსიკურობა (იხილეთ თავი 5.3). ადამიანებთან მიმართებაში პოტენციური რისკი არ არის ცნობილი.

ორსულობის დროს ვიქტოზა(რ) პრეპარატი არ უნდა იქნას გამოყენებული, მის ნაცვლად რეკომენდებულია ინსულინის შემცველ პრეპარატების გამოყენება. თუ პაციენტს სურს დაორსულება, ან მკურნალობის დროს დადგა ორსულობა, ვიქტოზა(რ) პრეპარატით მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

ლაქტაციის პერიოდი

ლირაგლუტიდის შემცველი პრეპარატის მოქმედება დედის რძის ხარისხზე არ არის ცნობილი. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ლირაგლუტიდსა და მის სტრუქტურულად მსგავს მეტაბოლიტებს აქვთ დაბალი ექსკრეცია რძეში. არაკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა მკურნალობასთან დაკავშირებული ნეონატალური განვითარების შემცირება მეძუძურ ვირთხებში (იხილეთ თავი 5.3). არასაკმარისი გამოცდილების გამო პრეპარატი არ უნდა იქნას გამოყენებული ლაქტაციის პერიოდში.

რეპროდუქციული უნარი/ ფერტილობა

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა არ აჩვენა მავნე ზემოქმედება ნაყოფიერებაზე, გარდა ვაქცინაციის შედეგად ნაყოფის რაოდენობის უმნიშვნელო შემცირებისა.

4.7 სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ზეგავლენა

ვიქტოზა(რ) პრეპარატის გამოყენება სატრანსპორტო საშუალებების მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ზეგავლენას არ ახდენს, ან ეფექტი უმნიშვნელოა.

პაციენტები, რომლებიც იყენებენ ვიქტოზა(რ) პრეპარატს კომბინირებულად, განსაკუთრებით სულფონილურას წარმოებულების შემცველ პრეპარატებთან ან ინსულინთან ერთად, წინასწარ უნდა იყვნენ გაფრთხილებულები, რომ მიიღონ აუცილებელი ზომები, რათა თავიდან აიცილონ ჰიპოგლიკემია მართვის დროს ან მექანიზმებთან მუშაობის დროს.

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

3a ფაზის ხუთ დიდ გრძელვადიან კლინიკურ კვლევაში, რომელშიც 2500 ზრდასრული მონაწილეობდა, პაციენტები იღებდნენ ხოლოდ ვიქტოზა(რ)-ს ან მეტფორმინის, სულფონილშარდოვანას (მეტფორმინთან ერთად ან მის გარეშე) ან მეტფორმინს პლუს როზგლიტაზონის კომბინაციას.

კლინიკური კვლევების დროს, ყველაზე ხშირი მომართვიანობა იყო გასტროინტესტინალური დარღვევების მხრივ. უმეტესწილად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ძირითადი გვერდითი რეაქციები იყო გულისრევა და დიარეა, ღებინება და ყაბზობა, მუცლის ტკივილი და დისპეპსია. ეს დარღვევები დამახასიათებელი იყო ძირითადად მკურნალობის საწყის ეტაპზე. როგორც წესი, აღნიშნული გვერდითი მოვლენები მცირდებოდა, მკურნალობის გაგრძელების შემდეგ რამდენიმე დღეში ან კვირაში. თავის ტკივილისა და ნაზოფარინგიტის შემთხვევებიც ხშირი იყო. ჰიპოგლიკემიის შემთხვევების მატება მოხდა განსაკუთრებით ლირაგლუტიდის და სულფონილურას წარმოებულების შემცველ პრეპარატებთან კომბინირებულად მიღების შემდეგ. მძიმე ჰიპოგლიკემია აღინიშნა სულფონილშარდოვანას პრეპარატთან კომბინირებულად გამოყენებისას.

გვერდითი მოვლენების ჩამონათვალი

გვერდითა მოვლენები, რომლებიც აღწერილი იყო გრძელვადიან კონტროლირებადი ფაზა 3ა კვლევებში, ასევე, LEADER კვლევებში (გრძელვადიანი კარდიოვასკულური შედეგების კვლევა) და სპონტანურ (პოსტმარკეტინგულ) ანგარიშებში, ჩამოთვლილია ქვემოთ მოცემულ ცხრილში #1. პროდუქტის ყველა არასასურველი გვერდითი მოვლენის სიხშირე გამოთვლილია 3a ფაზის კლინიკურ კვლევებში მოცემული სიხშირეების საფუძველზე.

გვერდითი მოვლენების სიხშირე შემდეგნაირად განისაზღვრა: ძალიან ხშირი (≥1/10); ხშირი (≥1/100 და <1/10); არც ისე ხშირი (≥1/1.000 და <1/100); იშვიათი (≥1/10.000 და <1/1.000); ძალიან იშვიათი (<1/10.000); უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით). სიხშირის თითოეულ ჯგუფში, არასასურველი ვერდითი მოვლენები მოხსენებულია სიმძიმის კლებადობის მიხედვით.

ცხრილი#1- გვერდითი მოვლენების ჩამონათვალი, რომელიც ეფუძნება გრძელვადიანი კონტროლირებადი ფაზა 3ა კვლევების, გრძელვადიანი კარდიოვასკულური შედეგების კვლევების (LEADER კვლევები) და სპონტანური (პოსტმარკეტინგული) ანგარიშების მონაცემებს:

	ძალიან ხშირი	ხშირი	არც ისე ხშირი	იშვიათი	ძალიან იშვიათი
ინფექციები და ინვაზიები		ნაზოფარინგიტ, ბრონქიტი.			
იმუნური სისტემის დაავადებები				ანაფილაქსიური რეაქციები	
მეტაბოლური და კვების დაავადებები		ჰიპოგლიკემია, ანურექსია, მადის დაქვეითება.	დეჰიდრატაცია		
ნერვული სისტემის დაავადებები		თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა.			
გულის დაავადებები		პულსაციის მომატება.			
კუჭ-ნაწლავის დაავადებები	გულისრევა დიარეა.	ღებინება, დისპეპსია, ზედა მუცლის ტკივილი, ყაბზობა, გასტრიტი, მეტეორიზმი, მუცლის შებერილობა, რეფლუქსი, მუცლის დისკომფორტი, კბილის ტკივილი.	კუჭის დაგვიანებული დაცლა	ნაწლავის გაუვალობა	პანკრეატიტი (ნეკროზული პანკრეატიტის ჩათვლით)
ჰეპატობილიარული დაავადებები			ქოლელითიაზი ქოლეცისტიტი		
კანი და კანქვეშა ქსოვილის დავადებები		გამონაყარი	ჭინჭრის ციება ქავილი		
თირკმლისა და საშარდე გზების			თირკმლის ფუნქციის დარღვევა,		

დაავადებები			მწვავე უკმარისობა.		
ზოგადი დარღვევები		დაღლილობა, ინექციის ადგილის რეაქციები.	სისუსტე		
კვლევები		ლიპაზის ზრდა* ამილაზი ზრდა*			

- გაზომვები შესრულდა კონტროლირებადი ფაზა 3ბ და 4 კლინიკური კვლევის დროს.

ძირითადად გავრცელებული გვერდითი რეაქციების აღწერა

ლირაგლუტიდით მონოთერაპიული მკურნალობის დროს, ჰიპოგლიკემიის სიხშირე უფრო დაბალი იყო ვიდრე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ აქტიური შედარებითი პრეპარატით (გლიმეპირიდი). ყველაზე ხშირად მოხსენებული გვერდითი რეაქციებია კუჭ-ნაწლავის დარღვევები, ინფექციები და ინვაზიები.

ჰიპოგლიკემია

კლინიკურ კვლევებში დადასტურებული ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდების უმეტესობა უმნიშვნელო იყო. კვლევებში, სადაც შესწავლილ იქნა ლირაგლუტიდის მონოთერაპიული გამოყენების შემთხვევები, მძიმე ჰიპოგლიკემიის შემთხვევები არ აღინიშნებოდა. მძიმე ჰიპოგლიკემია არ არის ხშირი, ასეთი შემთხვევები ძირითადად ლირაგლუტიდისა და სულფონილურას წარმოებულების შემცველი პრეპარატების კომბინირებული გამოყენების დროს აღინიშნება (0,02 შემთხვვა/პაციენტი წელიწადში). გარდა სულფონილურას წარმოებულების შემცველი პრეპარატებისა, ლირაგლუტიდისა და სხვა ანტიდიაბეტური პრეპარატების კომბინირებულად გამოყენებისას, ჰიპოგლიკემიის ძალიან მცირე შემთხვევები აღინიშნება (0,0001 შემთხვვა/პაციენტი წელიწადში). ბაზალური ინსულინისა და ლირაგლუტიდის კომბინირებული გამოყენებისას, ჰიპოგლიკემიის რისკი ძალიან დაბალია (1,0 შემთხვვა/პაციენტი წელიწადში, იხილეთ თავი 5.1). LEADER კვლევების მიხედვით, ლირაგლუტიდის მძიმე ჰიპოგლიკემიური შემთხვევების რაოდენობა პლაცებოს შესაბამისად ძალიან დაბალია (100 პაციენტი წელიწადში 1,0 ნაცვლად 1,5; სავარაუდო სიხშირე 0.69 (0.51-დან 0.93-მდე) (იხილეთ თავი 5.1). პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ შერეული ინსულინით საწყის ეტაპზე და მინიმუმ 26 კვირის განმავლობაში, მძიმე ჰიპოგლიკემიის სიხშირე იყო 2.2 - 100 პაციენტზე წელიწადში, როგორც პლაცებოს, ასევე ლირაგლუტიდის ჯგუფში.

გასტროინტესტინალური (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის) გვერდითი მოვლენები

ლირაგლუტიდის და მეტფორმინის კომბინირებული გამოყენებისას პაციენტების 20,7 %-ში სულ მცირე ერთი გულისრევის შეტევა და 12,6%-ში სულ მცირე ერთი დიარეის შემთხვევა დადასტურდა. ლირაგლუტიდისა და სულფონილურას წარმოებულების შემცველი პრეპარატების კომბინირებული გამოყენების დროს პაციენტების 9.1 %-ში სულ მცირე ერთი გულისრევის შემთხვევა და 7,9%-ში სულ მცირე ერთი დიარეის შემთხვევა დადასტურდა. შეტევებათა უმეტესობა იყო მსუბუქი ან საშუალო სიძლიერის, და დოზის ცვლილებასთან იყო კავშირში. პაციენტთა უმრავლესობას, რომელთაც მკურნალობის დასაწყისში აღენიშნებოდა გულისრევა, მკურნალობის გაგრძელებასთან ერთად გულისრევის სიხშირე და სიძლიერე შეუმცირდა.

ლირაგლუტიდით 70 წლის ზემოთ პაციენტების მკუნალობისას, შეიძლება უფრო მეტად გამოვლინდეს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისათვის დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენები. მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის თირკმლის უკმარისობის (შესაბამისად, კრეატინინის კლირენსი 60-90მლ/წთ და 30-59 მლ/წთ) მქონე პაციენტებში ლირაგლუტიდით მკურნალობისას, უფრო მეტად ვლინდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისათვის დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენები.

ქოლელითიაზი და ქოლეცისტიტი

ლირაგლუტიდიტ წარმოებული გრძელვადიანი, კონტროლირებადი ფაზა 3ა კლინიკური კვლევების განმავლობაში, მცირე რაოდენობის ქოლელითიაზისა (%0,4) და ქოლეცისტიტის (%0,1) შემთხვევა დაფიქსირდა. LEADER კვლევების მიხედვით კი, ქოლელითიაზის და ქოლეცისტიტის სიხშირე ლირაგლუტიდისათვის %1,5 და %1,1 , ხოლო პლაცებოსათვის %1,1 და %0,7 შეადგენს (იხილეთ თავი 5.1).

ბიულეტინზე გასვლის სიხშირე

გრძელვადიანი (26 კვირა და მეტი პერიოდი) კონტროლირებადი კლინიკური კვლევებით დადასტურდა, რომ გვერდითი მოვლენების გამო სამსახურში წაუსვლელობის სიხშირე შეადგენს ლირაგლუტიდით მკურნალობის მქონე პაციენტებში-7,8%, ხოლო სხვა შემხვედრი მკურნალობის მქონე პაციენტებში -3,4 %. პაციენტები, რომლებიც მკურნალობენ ლირაგლუტიდით, ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა, რის გამოც ვერ მიდიან სამსახურში არის გულისრევა (პაციენტების 2,8%) და პირღებინება (1,5 %).

ინექციის გაკეთების ადგილის გართულებები

გრძელვადიანი (26 კვირა და მეტი პერიოდი) კონტროლირებადი კვლევებით დადასტურდება, რომ პაციენტების დაახლოებით 2%, ვინც გამოიყენა ვიქტოზა (რ) პრეპარატი, გამოვლინდება საინექციო ადგილის რეაქციები. ეს ჩივილები, როგორც წესი, არის სუსტად გამოვლენილი.

პანკრეატიტი

ვიქტოზა (რ) პრეპარატით წარმოებული გრძელვადიანი, კონტროლირებადი ფაზა 3ა კლინიკური კვლევების განმავლობაში დადასტურდა მცირე რაოდენობის მწვავე პანკრეატიტის შემთხვევა (<%0,2). LEADER კვლევების მიხედვით, მწვავე პანკრეატიტის შემთხვევების სიხშირე შესაბამისად, ლირაგლუტიდისთვის შედაგენს 0,4%, ხოლო პლაცებოსათვის შეადგენს 0,5% (იხილეთ თავი 4.4 და 5.1).

ალერგიული რეაქციები

ვიქტოზა (რ) პრეპარატის გამოყენებისას დაფიქსირდა ალერგიული რეაქციები, მათ შორის ჭინჭრის ციება, გამონაყარი და ქავილი.

ვიქტოზა (რ) პრეპარატის გამოყენებისას ასევე დაფიქსირდა რამდენიმე ანაფილაქსიური რეაქცია თანმხლები, დამატებითი სიმპტომებით, როგორიცაა არტერიული ჰიპოტენზია, აჩქარებული გულისცემა, ქოშინი და შეშუპება. ვიქტოზა (რ) პრეპარატისათვის ჩატარებული გრძელვადიანი კლინიკური გამოკვლევებით ძალიან მცირე შემთხვევებში (0,05%) დაფიქსირდა ანგიონევროზული შეშუპება.

ბავშვთა ასაკი (პედიატრიული პოპულაცია)

როგორც წესი, მოზარდებში, 10 წლის და უფრო ზედა ასაკის ბავშვებში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების სიხშირე, სახეობა და სიმძიმე შესადარებელია ზრდასრულებში გამოვლენილ შემთხვევებთან. დადასტურებული ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდების თანაფარდობა პლაცებოსთან შედარებით (0,29 შემთხვევა/პაციენტი წელიწადში) ლირაგლუტიდით უფრო მაღალი იყო (0,58 შემთხვევა/პაციენტი წელიწადში). იმ პაციენტებში, რომლებიც დადასტურებული ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდების წინ ინსულინით მურნალობას გადიოდნენ, ეს თანაფარდობა პლაცებოსთან (0,91 შემთხვევა/პაციენტი წელიწადში) შედარებით ლირაგლუტიდით უფრო მაღალი იყო (1,82 შემთხვევა/პაციენტი წელიწადში). ანუ ლირაგლუტიდით მკურალობის მქონე ჯგუფში მძიმე ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდები არ გამოვლინდა.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება

პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება დიდი მნიშვნელობის მატარებელია, რაც თავის მხრივ, წამლის სარგებლის/რისკის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ჯანდაცვის პესონალის მიერ უნდა ეცნობოს თურქეთის ფარმაკოლოგიური ზედამხედველობის ცენტრს (TÜFAM-ს). (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; ტელეფონი: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)

4.9 დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

პრეპარატის გამოყენების კლინიკურ კვლევებში აღინიშნა რეკომენდებულ შემანარჩუნებელ დოზაზე 40-ჯერ მეტი დოზის გადაჭარბება (72 მგ). ამ შემთხვევებში აღინიშნებოდა ძლიერი გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება, დიარეა და ძლიერი ჰიპოგლიკემია.

დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში, დგინდება პაციენტის კლინიკური მდგომარეობა და არსებული სიმპტომების შესაბამისად იწყება დამხმარე თერაპია. პაციენტი უნდა დაექვემდებაროს დეჰიდრატაციის კლინიკურ ნიშნებზე დაკვირვებასა და სისხლში გლუკოზის მონიტორინგს.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: დიაბეტის დროს გამოსაყენებელი პრეპარატი, გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) ანალოგები.

ATX კოდი: A10BJ02

მოქმედების მექანიზმი:

ლირაგლუტიდი არის GLP-1-ის ანალოგი, რომელსაც აქვს 97% თანმიმდევრობის ჰომოლოგია ადამიანის GLP-1-თან და აქტიურდება GLP-1 რეცეპტორებთან შეკავშირებით. ბუნებრივი GLP-1, ენდოგენური ინკრეტინის ჰორმონის სამიზნე, რომელიც ასტიმულირებს გლუკოზადამოკიდებული ინსულინის სეკრეციას პანკრეასის ბეტა β უჯრედების მიერ, არის GLP-1-ის რეცეპტორი. ბუნებრივი GLP-1-სგან განსხვავებით, ლირაგლუტიდს აქვს ისეთი ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური პროფილი, რომელიც იძლევა საშუალებას, რომ მოხდეს მისი მიღება დღეში ერთხელ. კანქვეშა შეყვანის შემდეგ, ნივთიერების ხანგრძლივი მოქმედების პროფილი სამ მექანიზმს ეფუძნება: ურთიერთკავშირი, რომელიც იწვევს

ნივთიერების ნელ აბსორბაციას, ალბუმინთან ურთიერთკავშირი, უფრო მაღალი ფერმენტული სტაბილურობა დიპეპტიდილ პეპტიდაზა-4 (DPP-4) და ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზას (NEP) ფერმენტების მიმართ, რაც იწვევს პლაზმის ნახევარგამოყოფის ხანგრძლივ პერიოდს.

ლირაგლიტიდის მოქმედება ემყარება სპეციფიკურ GLP-1-ის რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას, რის შედეგადაც იზრდება cAMP (ციკლური ადენოზინის მონოფოსფატის) დონე. ლირაგლუტიდის მოქმედების პირობებში შეინიშნება ინსულინის სეკრეციის გლუკოზაზე დამოკიდებული სტიმულირება. ამავე დროს, ლირაგლუტიდი ამცირებს გლუკაგონის არასათანადოდ ამაღლებულ დონეს გლუკოზაზე დამოკიდებულების გზით. ამრიგად, სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის მატებასთან ერთად, ინსულინის სეკრეცია სტიმულირდება და გლუკაგონის გამოყოფა ითრგუნება. ჰიპოგლიკემიის დროს კი პირიქით, ლირაგლუტიდი ინსულინის სეკრეციას ამცირებს და ვერ ითრგუნება გლუკაგონის გამოყოფა. სისხლის გლუკოზის დამაქვეითებელი მექანიზმის მოქმედება ასევე კუჭის დაცლის უმნიშვნელო შეფერხების მიზეზიც ხდება. ლირაგლუტიდი ამცირებს სხეულის წონას და ცხიმის მასას, მექანიზმით, რომელიც ამცირებს შიმშილს და ამცირებს ენერგიის მიღებას.

GLP-1 წარმოადგენს მადისა და საკვების მიღების ფიზიოლოგიურ მარეგულირებელს, თუმცა მისი მოქმედების მექანიზმი არ არის სრულიად ნათელი. ცხოველებზე ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ პრეპარატის პერიფერიული შეყვანის შემდეგ, ლირაგლუტიდი აღწევს ტვინის სპეციფიკურ ნაწილში, სადაც ხდება მადის რეგულირება. ტვინის ამ ნაწილში ლირაგლუტიდი GLP-1 რეცეპტორის (GLP-1-R) სპეციფიკური აქტივაციით იწვევს ძირითადი „ნაყროვანების“ სიგნალის ზრდას და ძირითადი „შიმშილის“ სიგნალის შემცირებას, რაც თავის მხრივ, სხეულის წონის შემცირების მიზეზი ხდება.

GLP-1 რეცეპტორები გულის, სისხლძრღვების, იმუნური სისტემისა და თირკმლის სპეციფიკურ ადგილებში მდებარეობს. თაგვებზე ჩატარებულ ცდებშიმ რომელიეხებოდა ათეროსკლეროზის მოდელებს, ლირაგლუტიდი ხელს უშლიდა აორტის დაფის პროგრესირებას და ამცირებდა დაფის ანთებით მოვლენებს.

გარდა ამისა, ლირაგლუტიდმა პლაზმის ლიპიდებზე სასარგებლო ზეგავლენა მოახდინა. ლირალუტიდმა არ შეამცირა ჩამოყალიბებული დაფების ზომა.

ფარმაკოდინამიკური ზემოქმედება

ლირაგლუტიდს აქვს 24 საათიანი ზემოქმედების უნარი და მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე პაციენტებში მადის ბალანსირებით, აღწევს სისხლში შაქრის დონის შემცირებას, რითიც მიიღწევა გლიკემიური კონტროლის გაუმჯობესება.

კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება.

ერთის მხრივ, გლიკემიური კონტროლის გაუმჯობესება და მეორეს მხრივ, გულ-სისხლძარღვთა ავადობისა და სიკვდილიანობის შემცირება ტიპი 2 დიაბეტის მართვის განუყოფელი ნაწილია.

გლიკემიურ კონტროლზე ლირაგლუტიდის ზემოქმედების შეფასების მიზნით, ჩატარდა ხუთი ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, კონტროლირებადი ფაზის 3a კლინიკური კვლევა მოზრდილებში (ცხრილი2).

პლაცებოსთან შედარებით ლირაგლუტიდით მკურნალობამ, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის A_{1c} (HbA_{1c}), უზმოზე პლაზმური გლუკოზის და კვების შემდგომი გლუკოზის თვალსაზრისით, როგორც კლინიკურად, ასევე სტატისტიკურად, მნიშვნელოვანი პროგრესი განიცადა.

აღნიშნულ კვლევაში მონაწილეობა მიიღო და მკურნალობა გაიარა მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე 3978 პაციენტმა (2501 პაციენტი მკურნალობას გადიოდა ლირალგუტიდით), აქედან 53,7% მამაკაცი და 46,3% ქალი, 65 წლის ზემოთ ასაკის 797 პაციენტი (აქედან 508 პაციენტი გადიოდა ვიქტოზა (რ) პრეპარატით მკურნალობას) და 75 წლის ზემოთ ასაკის 113 პაციენტი (აქედან 508 პაციენტი გადიოდა ვიქტოზა (რ) პრეპარატით მკურნალობას).

ლირაგლუტიდისათვის ჩატარებული დამატებითი კვლევები მოიცავდა 1901 პაციენტს, რომლებსაც ჩაუტარდათ რანდომიზებული, კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა) თითო კვლევაში მონაწილეობდა 464, 658, 323 და 177 პაციენტი), ხოლო მე-2 ტიპის დიაბეტისა და თირკმლის უკმარისობის მქონე პაცინეტებში (279 პაციენტი) ჩატარდა ერთი ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა.

ლირაგლუტიდით ცალკე კვლევას შეუერთდა მაღალი კარდიოვასკულარული რისკის მქონე მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე 9340 პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ LEADER კვლევები, გულსისხლძრღვთა სისტემის ფუნქციონირების დასადგენად.

გლიკემიური კონტროლი

მონოთერაპია

52 კვირიანი ლირაგლუტიდით მონოთერაპიული მკურნალობის, წინასწარი დიეტისა და ვარჯიშის ან ანტიდიაბეტური ორალური პრეპარატული მკურნალობის შედეგად, როდესაც არაუმეტეს მაქსიმალური ნახევარი დოზისა იქნა გამოყენებული, პაციენტებში 8 მგ გლიმეპირიდთან (0.84% 1.2 მგ-ისთვის, 1.14% და 0.51% 1.8 მგ-ისთვის შედარებითი წამლის საპირწონედ) შედარებით გამოიწვია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და მდგრადი HbA1c შემცირება.

ორალურ ანტიდიაბეტურ პრეპარატებთან კომბინირება

26 კვირიანი მეტფორმინით, გლიმეპირიდით ან მეტფორმინით და როზგილტაზონით ან SGLT2i± მეტფორმინით კომბინირებული მკურნალობისას, ვიქტოზა (რ) პრეპარატისა და პლაცებოს მიმღები პაციენტების შედარებისას დადგინდა, რომ HbA1c-ში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და მდგრადი შემცირება დაფიქსირდა (**ცხრილი 2**).

ცხრილი 2 . ორალურ ანტიდიაბეტურ საშუალებებთან კომბინაცია (26 კვირა) და ლირაგლუტიდით მონოტერაპია- კლინიკური ფაზა 3ა კვლევები (52 კვირა)

	N	ბაზალური Hba_{1c} საშუალო (%)	საშუალო Hba_{1c} ცვლილება (%)	Hba_{1c}<7% პაციენტები დადებითი შედეგით	ბაზალური წონა საშუალო (კგ)	საშუალო წონის ცვლილება (კგ)
მონოთერაპია						
ლირაგლუტიდი 1,2 მგ	251	8,18	-0,84*	42,8 [1]; 58,3[3]	92,1	-2,05**
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	246	8,19	-1,14**	50,9 [1]; 62,0[3]	92,6	-2,45**
გლიმეპირიდი 8მგ/დღე	248	8,23	-0,51	27,8 [1]; 30,8[3]	93,3	1,12
მეტფორმინის დამატებით 2000მგ/დღეში						

ლირაგლუტიდი 1,2 მგ	240	8,3	-0,97+	35,3 [1]; 52,8[2]	88,5	-2,58**
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	242	8,4	-1,00+	42,4 [1]; 66,3[2]	88,0	-2,79**
პლაცებო	121	8,4	0,09	10,8 [1]; 22,5[2]	91,0	-1,51
გლიმეპირიდი 4მგ/დღე	242	8,4	-0,98	36,3 [1]; 56,0[2]	89,0	0,95
გლიმეპირიდის დამატება 4მგ/დღეში						
ლირაგლუტიდი 1,2 მგ	228	8,5	-1,08**	34,5 [1]; 57,4[2]	80,0	0,32**
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	234	8,5	-1,13**	41,6 [1]; 55,9[2]	83,0	-0,23**
პლაცებო	114	8,4	0,23	7,5 [1]; 11,8[2]	81,9	-0,10
როზგლიტაზონი	231	8,4	-0,44	21,9 [1]; 36,1[2]	80,6	2,11
მეტფორმინი(2000მგ/დღეში)+როზგლიტაზონი (4მგ/დღეში 2ჯერ)						
ლირაგლუტიდი 1,2 მგ	177	8,48	-1,48	57,5[1]	95,3	-1,02
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	178	8,56	-1,48	53,7[1]	94,9	-2,02
პლაცებო	175	8,42	-0,54	28,1[1]	98,5	0,60
მეტფორმინი(2000მგ/დღეში)+გლიმეპირიდი (4მგ/დღეში)						
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	230	8,3	-1,33*	53,1[1]	85,8	-1,81**
პლაცებო	114	8,3	-0,24	15,3[1]	85,4	-0,42
ინსულინი გლარგინი[4]	232	8,1	-1,09	45,8[1]	85,2	1,62
SGLT2i[5] ± მეტფორმინი (≥1500 mg/დღეში)						
ლირაგლუტიდი 1,8 მგ	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
პლაცებო	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*უპირატესობა ($p < 0.01$) აქტიური შედარებით

**უპირატესობა ($p < 0.0001$) აქტიური შედარებით

***უპირატესობა ($p < 0.001$) აქტიური შედარებით

+ეკვივალენტობა ($p < 0.0001$) აქტიური შედარებით

[1]ყველა პაციენტი

[2]პაციენტები, რომლებიც ადრე იღებდნენ ორალურ ანტიდიაბეტს

[3]პაციენტები, რომლებიც ადრე იცავდნენ დიეტას და მკურნალობდნენ

[4]ინსულინის გლარგინის დოზირება მოცემული იყო ღია ეტიკეტზე და მისი გამოყენება მოხდა ინსულინის გლარგინის ტიტრაციის რეკომენდაციების შესაბამისად. ინსულინის გლარგინის ტიტრირებული იყო პაციენტების მიერ მკვლევარის ინსტრუქციის მიხედვით.

[5]SGLT2i[5] დამატებულ ვიქროზაში, SGLT2i[5] -ის ყველა დამტკიცებული დოზა შესწავლილ იქნა.

ინსულინ გლარინის ტიტრაციის რეკომენდაციები

პაციენტის მიერ გაზომილი FPG (უზმოზე პლაზმური გლუკოზა)	ინსულინის გლარგინის დოზის გაზრდა (IU)
≤5,5 მმოლ/ლ (≤100მგ/დლ) მიზანი	ცვლილება არ არის
>5,5 და <6,7 მმოლ/ლ (>100 და <120 მგ/დლ)	0-2 IU ა

≥ 6,7 მმოლ/ლ (≥120 მგ/დლ)	2 IU

ა - მკვლევარის მიერ წინა ვიზიტზე მიცემული ინდივიდუალური რეკომენდაციების მიხედვით, როგორიცაა, აქვს თუ არა პიროვნებას ჰიპოგლიკემია

ინსულინთან კომბინაცია

104 კვირიანი კლინიკური კვლევებით, მე-2 ტიპის დიაბეტის მქონე პაციენტთა 57%-მა მეტფორმინისა და ინსულინ დეგლუდეკის გამოყენებით მიაღწია HbA1c<%7 მნიშვნელობას. სხვა პაციენტებმა განაგრძეს 26-კვირიანი ღია ეტიკეტირების კვლევა და რანდომიზებული იყვნენ ლირაგლუტიდზე ან ინსულინის ასპარტის ერთჯერადი დოზით (დიდ კვებაზე). ინსულინის დეგლუდეკ + ლირაგლუტიდის ჯგუფში ინსულინის დოზა შემცირდა 20%-ით ჰიპოგლიკემიის რისკის შესამცირებლად. მკურნალობაში ლირაგლუტიდის დამატებამ სტატისტიკურად მეტი HbA1c-ის შემცირება (ლირაგლუტიდის შემთხვევაში %0,73, ხოლო შესადარებელში %0,40 -ი) და წონის შემცირება (-3,03 კგ-ს საპირისპიროდ 0,72 კგ-ია) გამოიწვია. ჰიპოგლიკემიის შეტევის რიცხვი (პაციენტების მიხედვით წელიწადში) იმ შემთხვევაში, როდესაც მკურნალობას დაემატა ერთი დოზა ინსულინ ასპარტი და იმ პაციენტებში, რომლებიც პლირაგლუტიდით მკურნალობდნენ, ჰიპოგლიკემიის შემთხვევები გაცილებით მცირე იყო (1,0 საპირისპიროდ 8,15-ისა; შეფარდება: 0,13; %95 GA:0,08-0,21)

52 კვირიანი კლინიკური კვლევების დროს, ინსულინის დეტემირის დამატებამ თერაპიაში გამოიწვია HbA1c-ის 0,54%-ით შემცირება პაციენტებში, რომლებმაც 1,8 მგ ლირაგლუტიდით და მეტფორმინის თერაპიით ვერ მიაღწიეს გლიკემიის სასურველ დონეს. საკონტროლო ჯგუფში, რომელიც იყენებდა 18 მგ ლირაგლუტიდსა და მეტფორმინი თერაპიას, HbA1c-ის შემცირება იყო %0,20. წონაში კლება გრძელდებოდა. სუსტი ჰიპოგლიკემიური შეტევების თანაფარდობაში მცირე ზრდა შეინიშნებოდა (პაციენტი წელიწადში- 0,23- შედარებით 0,03 - შემთხვევისა).

LEADER კვლევების დროს, (იხილეთ თავი სათაურით „კარდიოვასკულარული შეფასება“) 873 პაციენტი მონაწილეობდა და 26 კვირის განმავლობაში იმყოფებოდა ზედამხედველობის ქვეშ და დაენიშნათ შერეული ინსულინით (ორალური და არა ორალური) მკურნალობა. დასაწყისში HbA1c-ის საშუალო მაჩვენებელი ლირაგლუტიდის და პლაცებოს შემთხვევაში იყო %8,7 . 26 კვირის განმავლობაში HbA1c-ის სავარაუდო ცვლილება ლირაგლუტიდისა და პლაცებოს შემთხვევაში თუ იქნებოდა %1,4 და %0,5, მკურნალობის სავარაუდო სხვაობა შეადგენდა 0,9 [-1,00; -0,70]%95CI. შერეულ ინსულინთან კომბინირებულად მიღების შემთხვევაში ლირაგლუტიდის უსაფრთხოების პროფილი და შერეულ ინსულინთან კომბინირებულად მიღების შემთხვევაში პლაცებოს შემტხვევაში, როგორც წესი, ერთმანეთის მსგავს მონაცემებს აფიქსირებს (იხილეთ თავი 4.8).

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში პრეპარატის გამოყენება

მე-2 ტიპის დიაბეტისა და საშუალო სიმძიმის თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, ინსულინსა და/ან ანტიდიაბეტურ ორალურ პრეპარატებთან კომბინირებულად მიღებისას, ბრმა კვლევაში, რომელიც ადარებდა 1.8 მგ ლირაგლუტიდის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას პლაცებოსთან, 26 კვირის შემდეგ, ლირაგლუტიდი აღემატებოდა პლაცებოს HbA1c-ის შემცირებაში (-1.05% vs -0.38%).

პლაცებოსტან შედარებით, იმ პაციენტთა რიცხვი, რომლებიც იყენებდნენ ლირაგლუტიდს და HbA1c-ის დონე %7-ზე ქვემოთ ჩამოვიდა, საკმაოდ მეტია (%52,8-%19,5) . ორივე საკვლევ ჯგუფში წონის კლება აღინიშნებოდა. ლირაგლუტიდის შემთხვევაში- 2,4 კგ, ხოლო პლაცებოს

შემთხვევაში - 1,09 კგ. მკურნალობის ორივე ჯგუფს შორის არსებობს ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდის არსებობის რისკი. ლირაგლუტიდის უსაფრთხოების პროფილი ზოგადად ლირაგლუტიდის კვლევების მსგავსია.

შემცირებული HbA1c-ის მქონე პაციენტთა თანაფარდობა

იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იყენებდნენ გლიმეპირიდს (1,8 მგ- %37,6 და 1,2 მგ- %28,0; შესადარებელი პრეპარატისთვის- %16,2) 52 კვირის განმავლობაში ლირაგლუტიდის მიმღებ პაციენტებთან HbA1c ≤ 6,5 % დაფიქსირდა, სტატისტიკური თვალსაზრისით,ეს მონაცემი საკმაოდ მნიშვნელოვნად მაღალია.

26 კვირის განმავლობაში ლირაგლუტიდთან ერთად მეტფორმინით, გლიმეპირიდით, მეტფორმინით და როზგილტაზონით ან SGLT2i± მეტფორმინით კომბინირებული მკურნალობისას, პაციენტების მნიშვნელოვნად დიდ რაოდენობაში მიღწეულ იქნა HbA1c ≤ 6,5 % დონე, რაც არ იქნა დაფიქსირებული, ზემოთცმოთვლილი პრეპარატებით მონოთერაპიის შემტხვევაში, ანუ ცალკე მიღებისას.

უზმოზე პლაზმური გლუკოზა

მარტო ლირაგლუტიდით მკურნალობა და ერთ ან ორ ორალურ ანტიდიაბეტურ საშუალებებთან ერთად მკურნალობა იწვევდა უზმოზე გლუკოზის 13-43,5 მგ/დლ (0,72-2,42 მმოლ/ლ) შემცირებას. ეს შემცირება დაფიქსირდა მკურნალობის პირველი ორი კვირის განმავლობაში.

კვების შემდგომი გლუკოზა

დღის განმავლობაში სამი კვების შემდეგ მიღებული ლირაგლუტიდის შემთხვევაში, კვების შემდგომი გლუკოზოს დონე მცირდება და შეადგენს 31-49 მგ/დლ (1,68-2,71 მმოლ/ლ).

ბეტა უჯრედების ფუნქცია

ლირაგლუტიდთან დაკავშირებული კლინიკური კვლევები აჩვენებს ბეტა უჯრედების გაძლიერებულ ფუნქციას, რომელიც დაფუძნებულია ისეთ ზომებზე, როგორიცაა ჰომეოსტაზის მოდელის შეფასება ბეტა უჯრედების ფუნქციისთვის (HOMA-B) და პროინსულინი/ინსულინის თანაფარდობა. ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (n=29) ნაჩვენებია, რომ პირველი და მეორე ფაზის ინსულინის სეკრეცია იზრდება ლირაგლურიდით მკურნალობის 52 კვირის შემდეგ.