

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Saxenda 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 6 mg лираглутид (liraglutide)*. Една предварително напълнена писалка съдържа 18 mg лираглутид в 3 ml.

*аналог на човешкия глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), произведен по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен или почти безцветен, изотоничен разтвор; рН=8,15.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Saxenda е показан като допълнение към нискокалорична диета и режим с повишена физическа активност за контролиране на теглото при възрастни пациенти с първоначален индекс на телесната маса (ИТМ):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (затлъстяване), или
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до $< 30 \text{ kg/m}^2$ (наднормено тегло) при наличие на поне едно съпътстващо заболяване, като дисгликемия (предиабет или захарен диабет тип 2), хипертония, дислипидемия или обструктивна сънна апнея.

Лечението със Saxenda трябва да се преустанови след 12 седмици при доза 3,0 mg/ден, ако пациентите не са намалили първоначалното си телесно тегло с поне 5%.

Юноши (≥ 12 години)

Saxenda може да се използва като допълнение към здравословна диета и повишена физическа активност за контролиране на теглото при юноши от 12 годишна възраст нагоре със:

- затлъстяване (ИТМ, съответстващ на $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ за възрастни по международни гранични точки)* и
- телесно тегло над 60 kg.

Лечението със Saxenda трябва да се преустанови и преразгледа, ако пациентите не са намалили с поне 4% техния ИТМ или ИТМ z score след 12 седмици при доза 3,0 mg/ден или максималната поносима доза.

*IOTF гранични точки на ИТМ за затлъстяване по пол между 12–18 години (вж. таблица 1):

Таблица 1 IOTF гранични точки на ИТМ за затлъстяване по пол между 12–18 години

Възраст (години)	ИТМ, съответстващ на 30 kg/m ² за възрастни по международни гранични точки.	
	Мъжки пол	Женски пол
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Началната доза е 0,6 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg веднъж дневно на стъпки от 0,6 mg, на интервали от поне една седмица, за да се подобри стомашно-чревната поносимост (вж. таблица 2). Ако повишаването до следващата доза не се понася за две последователни седмици, обмислете преустановяване на лечението. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg.

Таблица 2: График за повишаване на дозата

	Доза	Седмица
Повишаване на дозата 4 седмици	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Поддържаща доза	3,0 mg	

Юноши (≥12 години)

При юноши от 12- до под 18-годишна възраст трябва да се прилага подобна схема на повишаване на дозата като при възрастните (вж. таблица 2). Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg (поддържаща доза) или до достигане на максималната поносима доза. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg.

Пропуснати дози

Ако е пропусната доза в рамките на 12 часа след обичайния прием, пациентът трябва да я приеме възможно най-скоро. Ако остават по-малко от 12 часа до следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи със схемата на прилагане веднъж дневно със следващата доза по график. Не трябва да се приема допълнителна доза или да се увеличава дозата, за да бъде компенсирана пропуснатата доза.

Пациенти със захарен диабет тип 2

Saxenda не трябва да се прилага в комбинация с друг GLP-1 рецепторен агонист.

При започване на лечение със Saxenda трябва да се обмисли понижаване на дозата на едновременно приемания инсулин или инсулинови секретагоги (като сулфонилурейни производни), за да намалите риска от хипогликемия. Самоконтролът на кръвната захар е необходим, за да се коригира дозата на инсулина или инсулиновите секретагоги (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст (≥65-годишна възраст)

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Терапевтичният опит при пациенти над 75-годишна възраст е ограничен и употребата при тях не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min). Не се препоръчва употребата на Saxenda при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), включително пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Не се препоръчва употребата на Saxenda при пациенти с тежко чернодробно увреждане и трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата при юноши от 12-годишна възраст нагоре. Безопасността и ефикасността при деца под 12-годишна възраст все още не са установени (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Saxenda е само за подкожно приложение. Не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Saxenda се прилага веднъж дневно в произволно избран час, независимо от храненията. Трябва да се инжектира в корема, бедрото или горната част на ръката. Мястото и времето на инжектиране могат да се променят без адаптиране на дозата. Въпреки това, за предпочитане е, Saxenda да се инжектира приблизително по едно и също време на деня, когато е избрано най-подходящото време на деня.

За допълнителни указания относно приложението вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лираглутид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) и затова лираглутид не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Специални популации

Безопасността и ефикасността на лираглутид за контролиране на теглото не са установени при пациенти:

- на възраст 75 и повече години,
- лекувани с други продукти за контролиране на теглото,
- със затлъстяване вследствие на ендокринни разстройства или хранителни нарушения или на лечение с лекарствени продукти, които могат да причинят повишаване на теглото,
- с тежко бъбречно увреждане,
- с тежко чернодробно увреждане.

Употребата при тези пациенти не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Тъй като лираглутид не е изследван за контролиране на теглото при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, той трябва да се използва внимателно при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Опитът при пациенти с възпалителни заболявания на червата и диабетна гастропареза е ограничен. Използването на лираглутид при тези пациенти не се препоръчва, тъй като той се свързва с преходни стомашно-чревни нежелани реакции, включващи гадене, повръщане и диария.

Панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако има съмнения за панкреатит, употребата на лираглутид трябва да се преустанови, а ако острият панкреатит се потвърди, лечението с лираглутид не трябва да се подновява.

Холелитиаза и холецистит

В клинични изпитвания за контролиране на теглото се наблюдава по-висока честота на холелитиаза и холецистит при пациенти, лекувани с лираглутид, отколкото при тези, приемащи плацебо. Фактът, че значителната загуба на тегло може да увеличи риска от холелитиаза и по този начин от холецистит, обяснява само частично тази по-висока честота при лираглутид. Холелитиазата и холециститът могат да доведат до хоспитализация и холецистектомия. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на холелитиаза и холецистит.

Заболяване на щитовидната жлеза

В клинични изпитвания при диабет тип 2 са съобщени нежелани събития от страна на щитовидната жлеза, като гуша, особено при пациенти със съществуващо заболяване на щитовидната жлеза. Следователно лираглутид трябва да се използва внимателно при пациенти със заболяване на щитовидната жлеза.

Сърдечна честота

Наблюдава се повишение на сърдечната честота при употреба на лираглутид в клинични изпитвания (вж. точка 5.1). Сърдечната честота трябва да се проследява редовно в съответствие с обичайната медицинска практика. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на повишена сърдечна честота (палпитации или усещане за силно сърцебиене по време на

покой). Лечението с лираглутид трябва да се преустанови при пациенти с клинично значимо устойчиво повишаване на сърдечната честота в покой.

Дехидратация

Съобщени са признаци и симптоми на дехидратация, включително бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност, при пациенти, лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите, лекувани с лираглутид, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани събития и да вземат предпазни мерки за да се избегне загубата на течности.

Хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2

Възможно е рискът от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2, които получават лираглутид в комбинация с инсулин и/или сулфонилурейно производно, да е повишен. Рискът от хипогликемия може да се намали чрез намаляване на дозата инсулин и/или на сулфонилурейното производно.

Педиатрична популация

Съобщени са епизоди на клинично значима хипогликемия при юноши (≥ 12 години), лекувани с лираглутид. Пациентите трябва да бъдат информирани относно характерните признаци на хипогликемия и подходящите действия.

Хипергликемия при пациенти със захарен диабет, лекувани с инсулин

При пациенти със захарен диабет Saxenda не трябва да се използва като заместител на инсулин. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата на инсулина (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Saxenda съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. лекарственият продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro, лираглутид показва много нисък потенциал за участие във фармакокинетични взаимодействия с други активни вещества по отношение на цитохром P450 (CYP) и свързването с плазмените протеини.

Краткото забавяне на изпразването на стомашното съдържимо при прилагане на лираглутид може да повлияе върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти. Проучванията за взаимодействия не показват клинично значимо забавяне на абсорбцията и затова не се налага адаптиране на дозата.

Проучванията за взаимодействия са проведени с 1,8 mg лираглутид. Ефектът върху скоростта на изпразване на стомашното съдържимо е еквивалентен при лираглутид 1,8 mg и 3,0 mg, (парацетамол $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Няколко пациенти, лекувани с лираглутид, съобщават за поне един епизод на тежка диария. Диарията може да повлияе върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти.

Варфарин и други кумаринови производни

Не е провеждано проучване за взаимодействие. Не могат да бъдат изключени клинично значими взаимодействия с активни вещества с ниска разтворимост или с тесен терапевтичен индекс, каквото е варфарин. При започване на лечение с лираглутид при пациенти на варфарин

или други кумаринови производни се препоръчва по-често проследяване на стойностите на международното нормализирано отношение (INR).

Парацетамол (Ацетаминофен)

Лираглутид не променя общата експозиция на парацетамол след еднократна доза 1 000 mg. C_{max} на парацетамол се понижава с 31%, а средното t_{max} се забавя с до 15 min. Не е необходимо адаптиране на дозата при едновременна употреба на парацетамол.

Аторвастатин

Лираглутид не променя общата експозиция на аторвастатин след прилагане на еднократна доза аторвастатин 40 mg. Следователно не е необходимо адаптиране на дозата аторвастатин, когато се прилага с лираглутид. C_{max} на аторвастатин се понижава с 38%, а средното t_{max} се забавя от 1 на 3 часа при прилагане на лираглутид.

Гризеофулвин

Лираглутид не променя общата експозиция на гризеофулвин след прилагане на еднократна доза гризеофулвин 500 mg. C_{max} на гризеофулвин се повишава с 37%, а средното t_{max} не се променя. Не е необходимо адаптиране на дозата на гризеофулвин и други съединения с ниска разтворимост и висок пермеабилитет.

Дигоксин

Прилагането на еднократна доза дигоксин 1 mg с лираглутид води до намаляване на AUC на дигоксин с 16%; C_{max} се понижава с 31%. Средното t_{max} на дигоксин се забавя от 1 на 1,5 часа. Не е необходимо адаптиране на дозата на дигоксин въз основа на тези резултати.

Лизиноприл

Прилагането на еднократна доза лизиноприл 20 mg с лираглутид води до намаляване на AUC на лизиноприл с 15%; C_{max} се понижава с 27%. Средното t_{max} на лизиноприл се забавя от 6 на 8 часа при прилагане на лираглутид. Не е необходимо адаптиране на дозата на лизиноприл въз основа на тези резултати.

Перорални контрацептиви

Лираглутид понижава C_{max} на етинилестрадиол и на левоноргестрел съответно с 12 и 13% след прилагане на еднократна доза перорален контрацептивен продукт. За двете съединения t_{max} се забавя с 1,5 часа при прилагане на лираглутид. Няма клинично значим ефект върху общата експозиция нито на етинилестрадиол, нито на левоноргестрел. Следователно не се очаква контрацептивният ефект да бъде повлиян при едновременно прилагане на лираглутид.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на лираглутид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Лираглутид не трябва да се прилага по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, лечението с лираглутид трябва да се преустанови.

Кърмене

Не е известно дали лираглутид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че преминаването на лираглутид и метаболити с близко структурно сходство в млякото е ниско. Неклинични проучвания показват свързано с терапията намаляване на растежа при сучещи новородени плъхове (вж. точка 5.3). Поради липсата на опит Saxenda не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Освен слабото намаляване на броя на живи имплантати проучванията при животни не са показали вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Saxenda не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се получи замайване, главно през първите 3 месеца на лечение със Saxenda. Ако се получи замайване, шофирането и работата с машини трябва да се извършват с внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност:

Saxenda е оценена по отношение на безопасността в 5 двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания, в които са участвали 5 813 възрастни пациенти с наднормено тегло или затлъстяване с поне едно свързано с теглото съпътстващо заболяване. Като цяло, най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението със Saxenda са стомашно-чревните (67,9%) (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 изброява съобщаваните нежелани реакции при възрастни. Нежеланите реакции са групирани по системно-органи класове и честота. Категориите по честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Съобщавани нежелани реакции при възрастни

Системо-органи класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипогликемия*	Дехидратация	
Психични нарушения		Безсъние**		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване Дисгеузия		
Сърдечни нарушения			Тахикардия	

Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария Констипация	Сухота в устата Диспепсия Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест Болка в горната част на корема Метеоризъм Еруктация Абдоминална дистензия	Панкреатит*** Забавено изпразване на стомаха****	
Хепатобилиарни нарушения		Холелитиаза***	Холецистит***	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Остра бъбречна недостатъчност Бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакции на мястото на инжектиране Астения Умора	Неразположение	
Изследвания		Повишена липаза Повишена амилаза		

*Съобщена е хипогликемия (въз основа на съобщавани от пациентите симптоми, без потвърждение от измервания на кръвната захар) при пациенти без захарен диабет тип 2, лекувани със Saxenda в комбинация с диета и упражнения. Моля, вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“ за допълнителна информация.

**Безсъние се наблюдава главно през първите 3 месеца на лечението.

***Вж. точка 4.4.

****От контролирани фаза 2, 3а и 3б клинични изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции:

Хипогликемия при пациенти без захарен диабет тип 2

Не са съобщени тежки хипогликемични събития (изискващи помощ от трета страна) при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване без захарен диабет тип 2, лекувани със Saxenda в комбинация с диета и упражнения. Има съобщения за симптоми на хипогликемични събития от 1,6% от пациентите, лекувани със Saxenda, и от 1,1% от пациентите, приемащи плацебо; тези събития обаче не са потвърдени от измервания на кръвната захар. Повечето събития са леки.

Хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2

В клинично изпитване при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване със захарен диабет тип 2, лекувани със Saxenda в комбинация с диета и упражнения, е съобщена тежка хипогликемия (изискваща помощ от трета страна) от 0,7% от пациентите, лекувани със Saxenda, и то само от онези, едновременно приемащи сулфонилурейно производно. При тези пациенти е съобщена също и документирана симптоматична хипогликемия от 43,6% от

пациентите, лекувани със Saxenda, и от 27,3% от пациентите, приемащи плацебо. При пациентите, които не приемат едновременно сулфонилурейно производно, 15,7% от лекуваните със Saxenda и 7,6% от приемащите плацебо, съобщават документирани симптоматични хипогликемични събития (определени като ниво на плазмената глюкоза $\leq 3,9$ mmol/l, със съпътстващи симптоми).

Хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с инсулин

В клинично изпитване при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване със захарен диабет тип 2, лекувани с инсулин и лираглутид 3,0 mg/дневно в комбинация с диета и физически упражнения и приемащи до 2 перорални антидиабетни лекарствени продукта, при 1,5% от пациентите, лекувани с лираглутид 3,0 mg/дневно е съобщено за тежка хипогликемия (налагаща помощ от трето лице). В това изпитване е съобщено за документирана симптоматична хипогликемия (определена като плазмена глюкоза $\leq 3,9$ mmol/l, съпроводена със симптоми) при 47,2% от пациентите, лекувани с лираглутид 3,0 mg/дневно и при 51,8% от пациентите, лекувани с плацебо. Сред пациентите, лекувани едновременно със сулфонилурейни производни, 60,9% от пациентите, лекувани с лираглутид 3,0 mg/дневно и 60,0% от пациентите, лекувани с плацебо съобщават за документирани симптоматични хипогликемични събития.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Повечето случаи на стомашно-чревни събития са леки до умерени, преходни и повечето не водят до преустановяване на лечението. Реакциите обикновено възникват през първите седмици на лечението и в хода му отслабват за няколко дни или седмици.

Пациентите на възраст ≥ 65 години могат да получат повече стомашно-чревни реакции при лечение със Saxenda.

Пациентите с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min) могат да получат повече стомашно-чревни реакции при лечение със Saxenda.

Остра бъбречна недостатъчност

Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти. Повечето от съобщаваните събития възникват при пациенти, получили гадене, повръщане или диария, водещи до загуба на течности (вж. точка 4.4).

Алергични реакции

Няколко случая на анафилактични реакции със симптоми като хипотония, сърцебиене, диспнея и оток, са съобщени при употреба на лираглутид след пускането на пазара. Анафилактичните реакции могат да бъдат потенциално животозастрашаващи. Ако се подозира анафилактична реакция, употребата на лираглутид трябва да се преустанови и лечението не трябва да се подновява (вж. точка 4.3).

Реакции на мястото на инжектиране

Съобщени са реакции на мястото на инжектиране при пациенти, лекувани със Saxenda. Тези реакции обикновено са леки и преходни и повечето изчезват в хода на лечението.

Тахикардия

В клинични изпитвания е съобщена тахикардия при 0,6% от пациентите, лекувани със Saxenda, и при 0,1% от тези, приемащи плацебо. Повечето събития са леки или умерени. Те са изолирани и повечето от тях отминават в хода на лечението със Saxenda.

Педиатрична популация

В клинично изпитване, проведено при юноши от 12 години до под 18 години със затлъстяване, 125 пациенти са с експозиция на Saxenda за 56 седмици.

Като цяло честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при юношите със затлъстяване са сравними с тези, наблюдавани при популацията на възрастните. При юношите настъпва повръщане 2 пъти по-често в сравнение с възрастните.

Дялът от пациенти, които съобщават за поне един епизод на клинично значима хипогликемия е по-висок при лираглутид (1,6%) в сравнение с плацебо (0,8%). В изпитването не са настъпили тежки хипогликемични епизоди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

От клинични изпитвания и употреба на лираглутид след пускането на пазара, са съобщени случаи на предозиране до 72 mg (24 пъти над препоръчаната доза за контролиране на теглото). Съобщените събития включват тежко гадене, повръщане и тежка хипогликемия.

В случай на предозиране трябва да се започне подходяща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. Пациентът трябва да се наблюдава за клинични признаци на дехидратация и кръвната захар трябва да се проследява.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, аналози на глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1).
АТС код: A10BJ02

Механизъм на действие

Лираглутид е ацилиран аналог на човешкия глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1) с 97% степен на хомоложност на аминокиселинната последователност спрямо тази на човешкия GLP-1. Лираглутид се свързва с GLP-1 (GLP-1R) рецептора и го активира.

GLP-1 е физиологичен регулатор на апетита и приема на храна, но точният механизъм на действие не е напълно изяснен. В проучвания при животни, периферното прилагане на лираглутид води до навлизането му в определени области от мозъка, участващи в регулирането на апетита, където лираглутид чрез специфично активиране на GLP-1R увеличава основната ситост и намалява ключовите сигнали за глад, като по този начин води до намаляване на телесното тегло.

GLP-1 рецептори се намират също и в специфични участъци на сърцето, съдовете, имунната система и бъбреците. В миши модели на атеросклероза лираглутид предотвратява прогресията на аортна плака и намалява възпалението в плаката. В допълнение, лираглутид има благоприятен ефект върху плазмените липиди. Лираглутид не намалява размера на плаката при вече образувани плаки.

Фармакодинамични ефекти

Лираглутид намалява телесното тегло при хора основно чрез загуба на мастна тъкан, като относителното намаляване на висцералните мазнини е по-голямо от това на подкожните. Лираглутид регулира апетита, като засилва усещането за пълнота на стомаха и ситост, докато намалява усещането за глад и предстоящо консумиране на храна, в резултат на което намалява приема на храна. Лираглутид не увеличава изразходването на енергия в сравнение с плацебо.

Лираглутид стимулира секрецията на инсулин и понижава тази на глюкагон по глюкозо-зависим механизъм, което води до намаляване на глюкозата на гладно и след хранене. Глюкозо-понижаващият ефект е по-изразен при пациенти с предиабет и диабет, отколкото при такива с нормогликемия. Клиничните изпитвания показват, че лираглутид подобрява и поддържа бета-клетъчната функция (съгласно НОМА-β) и съотношението на проинсулин към инсулин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на лираглутид за контролиране на теглото в съчетание с намален калориен прием и увеличена физическа активност е проучена в четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания фаза 3, включващи общо 5 358 възрастни пациенти.

- **Изпитване 1 (SCALE Затлъстяване и Предиабет – 1839):** Общо 3 731 пациенти със затлъстяване ($\text{ИТМ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) или с наднормено тегло ($\text{ИТМ} \geq 27 \text{ kg/m}^2$), с дислипидемия и/или хипертония са стратифицирани по предиабетен статус при скрининга и ИТМ ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ или $< 30 \text{ kg/m}^2$) на изходното ниво. Всичките 3 731 пациенти са рандомизирани на 56-седмично лечение, а 2 254 пациенти с предиабет при скрининга са рандомизирани на 160 седмично лечение. Двата периода на лечение са последвани от 12 седмичен обсервационен период на проследяване без лекарство/плацебо. Всички пациенти са с предхождаща терапия чрез промяна в начина на живот под формата на нискокалоричен хранителен режим и препоръчани упражнения. 56-седмичната част от изпитване 1 оценява загубата на телесно тегло при всички 3 731 рандомизирани пациенти (2 590 завършили). 160-седмичната част от изпитване 1 оценява времето до началото на развитие на диабет тип 2 при 2 254 рандомизирани пациенти с предиабет (1 128 завършили).
- **Изпитване 2 (SCALE Диабет – 1922):** 56-седмично изпитване, оценяващо загубата на телесно тегло сред 846 рандомизирани (628 завършили) пациенти със затлъстяване или наднормено тегло с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 (диапазон на HbA_{1c} 7–10%). Предходното лечение в началото на изпитването е или само диета и упражнения, метформин, сулфонилурейно производно, глитазон, приемани самостоятелно, или като комбинация от тях.
- **Изпитване 3 (SCALE Сънна апнея – 3970):** 32-седмично изпитване, оценяващо тежестта на сънната апнея и загубата на телесно тегло сред 359 рандомизирани (276 завършили) пациенти със затлъстяване и умерена или тежка обструктивна сънна апнея.
- **Изпитване 4 (SCALE Поддържане – 1923):** 56-седмично изпитване, оценяващо поддържането и загубата на телесно тегло сред 422 рандомизирани (305 завършили) пациенти със затлъстяване и наднормено тегло, с хипертония или дислипидемия след предшестваща загуба на тегло $\geq 5\%$ в резултат на нискокалорийна диета.

Телесно тегло

Постигната е по-голяма загуба на тегло с лираглутид в сравнение с плацебо при пациенти със затлъстяване/наднормено тегло във всички изпитвани групи. В изпитваните популации по-голяма част от пациентите постигат $\geq 5\%$ и $> 10\%$ загуба на тегло с лираглутид, отколкото с плацебо (таблици 4–6). В 160-седмичната част от изпитване 1 загубата на тегло настъпва главно през първата година и се поддържа през 160-те седмици. В изпитване 4 повече пациенти запазват загубата на тегло, постигната преди започване на лечението с лираглутид, отколкото с плацебо (съответно 81,4% и 48,9%). В таблици 4–8 и фигури 1, 2 и 3 са представени конкретни

данни за загубата на тегло, пациенти, отговорили на лечението, времевата продължителност и кумулативното разпределение на промяната в теглото (%) за изпитвания 1–4.

Отговор, изразяващ се в загуба на тегло, след 12 седмици лечение с лираглутид (3,0 mg)

Като пациенти, отговорили рано на лечението са определени онези, постигнали загуба на тегло $\geq 5\%$ след 12 седмици приложение на терапевтична доза лираглутид (4 седмици повишаване на дозата и 12 седмици терапевтична доза). В 56-седмичната част от изпитване 1 след 12 седмици 67,5% постигат загуба на тегло $\geq 5\%$. В изпитване 2 след 12 седмици 50,4% постигат загуба на тегло $\geq 5\%$. При продължаване на лечението с лираглутид се очаква 86,2% от тези пациенти, отговорили рано на лечението, да постигнат загуба на тегло $\geq 5\%$, а 51% да постигнат загуба $\geq 10\%$ след 1 година лечение. Прогнозната средна загуба на тегло при пациентите, отговорили рано на лечението, които завършат 1-годишното лечение, е 11,2% от изходното телесно тегло (9,7% за мъжете и 11,6% за жените). За пациентите, постигнали загуба на тегло $< 5\%$ след 12 седмици приложение на терапевтична доза лираглутид, делът на пациентите, непостигнали загуба $\geq 10\%$ след 1 година, е 93,4%.

Гликемичен контрол

Лечението с лираглутид значително подобрява гликемичните параметри сред субпопулациите с нормогликемия, предиабет и захарен диабет тип 2. В 56-седмичната част от изпитване 1 по-малко пациенти, лекувани с лираглутид, развиват захарен диабет тип 2 в сравнение с тези, приемащи плацебо (0,2% спрямо 1,1%). Повече пациенти с предиабет на изходното ниво коригират състоянието си в сравнение с тези, приемащи плацебо (69,2% спрямо 32,7%). В 160-седмичната част от изпитване 1 първичната крайна точка за ефикасност е дял на пациентите с настъпил захарен диабет тип 2, оценен като време до началото на заболяването. На седмица 160, по време на лечение, 3% от лекуваните със Saxenda и 11% от лекуваните с плацебо са диагностицирани със захарен диабет тип 2. Изчисленото време до настъпване на захарен диабет тип 2 при пациенти, лекувани с лираглутид 3 mg, е 2,7 пъти по-дълго (с 95% доверителен интервал от [1,9; 3,9]), а съотношението на риска за развитие на захарен диабет тип 2 е 0,2 за лираглутид спрямо плацебо.

Кардиометаболитни рискови фактори

Лечението с лираглутид значително подобрява систолното артериално налягане и обиколката на талията в сравнение с плацебо (таблици 4, 5 и 6).

Индекс на апнея-хипопнея (АHI)

Лечението с лираглутид значително намалява тежестта на обструктивната сънна апнея, оценена като промяна на АHI спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо (таблица 7).

Таблица 4: Изпитване 1: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло, гликемията и кардиометаболитните параметри на седмица 56

	Saxenda (N=2437)	Плацебо (N=1225)	Saxenda спрямо плацебо		
Телесно тегло					
Изходно ниво, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Средна промяна на седмица 56, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Средна промяна на седмица 56, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Дял на пациентите, загубили $\geq 5\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Дял на пациентите, загубили $>10\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Гликемия и кардиометаболитни фактори	Изходно ниво	Промяна	Изходно ниво	Промяна	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
ПГГ, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Систолно артериално налягане, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Диастолно артериално налягане, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Обиколка на талията, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

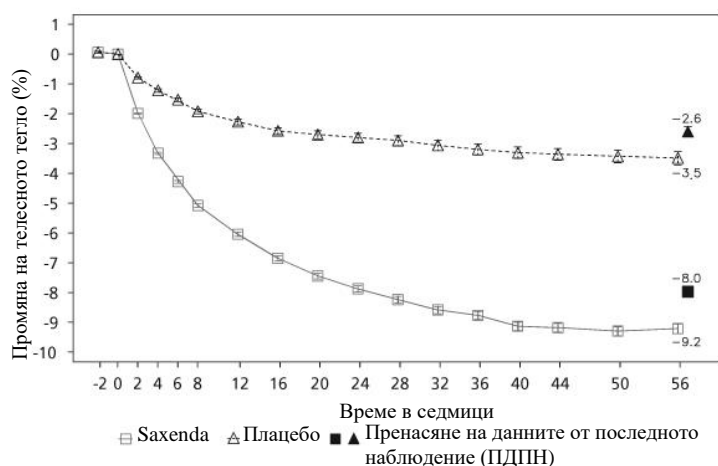
Пълен набор за анализ. За телесното тегло, HbA_{1c}, ПГГ, артериалното налягане и обиколката на талията стойностите на изходното ниво са средни, промените спрямо изходното ниво на седмица 56 са осреднени чрез изчисление (метод на най-малките квадрати), а разликите между леченията на седмица 56 са изчислени разлики между леченията. За дяловете от пациентите, загубили телесно тегло $\geq 5\%$ / $>10\%$, са представени оценъчни съотношения на шансовете. Липсващите стойности след изходното ниво са въведени чрез пренасяне на данните от последното наблюдение. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$ CI=доверителен интервал. ПГГ=плазмена глюкоза на гладно. SD=стандартно отклонение.

Таблица 5: Изпитване 1: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло, гликемията и кардиометаболитните параметри на седмица 160

	Saxenda (N=1472)	Плацебо (N=738)	Saxenda спрямо плацебо		
Телесно тегло					
Изходно ниво, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Средна промяна на седмица 160, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Средна промяна на седмица 160, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Дял на пациентите, загубили $\geq 5\%$ телесно тегло на седмица 160, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Дял на пациентите, загубили $>10\%$ телесно тегло на седмица 160, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Гликемия и кардиометаболитни фактори	Изходно ниво	Промяна	Изходно ниво	Промяна	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)

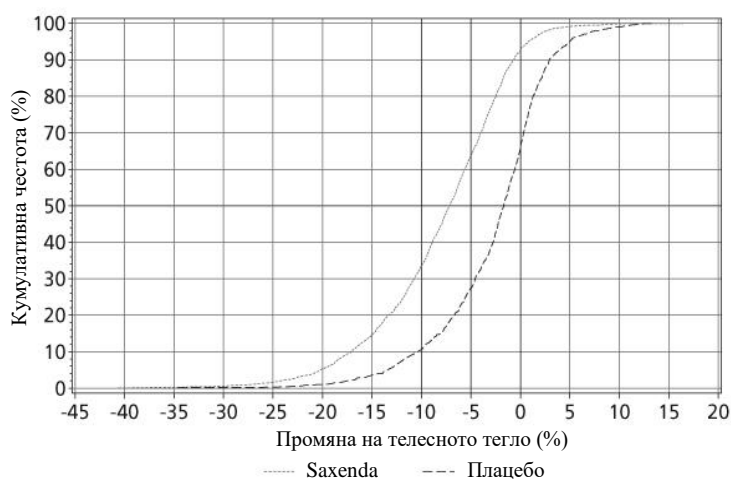
ПГТ, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Систолно артериално налягане, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Диастолно артериално налягане, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Обиколка на талията, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Пълен набор за анализ. За телесното тегло, HbA_{1c}, ПГТ, артериалното налягане и обиколката на талията стойностите на изходното ниво са средни, промените спрямо изходното ниво на седмица 160 са осреднени чрез изчисление (метод на най-малките квадрати), а разликите между леченията на седмица 160 са изчислени разлики между леченията. За дяловете от пациентите, загубили телесно тегло $\geq 5/ > 10\%$, са представени оценъчни съотношения на шансовете. Липсващите стойности след изходното ниво са въведени чрез пренасяне на данните от последното наблюдение. ** p<0,0001 CI=доверителен интервал. ПГТ=плазмена глюкоза на гладно. SD=стандартно отклонение.



Наблюдавани стойности за пациентите, извършващи всяко планирано посещение

Фигура 1 Промяна спрямо изходното ниво на телесното тегло (%) във времето в изпитване 1 (0–56 седмици)



Пренасяне на данните от последното наблюдение.

Фигура 2 Кумулативно разпределение на промяната в теглото (%) след 56 седмици лечение в изпитване 1

Таблица 6 Изпитване 2: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло, гликемията и кардиометаболитните параметри на седмица 56

	Saxenda (N=412)	Плацебо (N=211)	Saxenda спрямо плацебо		
Телесно тегло					
Изходно ниво, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Средна промяна на седмица 56, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Средна промяна на седмица 56, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Дял на пациентите, загубили $\geq 5\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Дял на пациентите, загубили $>10\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Гликемия и кардиометаболитни фактори	Изходно ниво	Промяна	Изходно ниво	Промяна	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
ПГГ, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Систолно артериално налягане, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Диастолно артериално налягане, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Обиколка на талията, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Пълен набор за анализ. За телесното тегло, HbA_{1c}, ПГГ, артериалното налягане и обиколката на талията стойностите на изходното ниво са средни, промените спрямо изходното ниво на седмица 56 са осреднени чрез изчисление (метод на най-малките квадрати), а разликите между леченията на седмица 56 са изчислени разлики между леченията. За дяловете от пациентите, загубили телесно тегло $\geq 5\%$ / $>10\%$, са представени оценъчни съотношения на шансовете. Липсващите стойности след изходното ниво са въведени чрез пренасяне на данните от последното наблюдение. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$ CI=доверителен интервал. ПГГ=плазмена глюкоза на гладно. SD=стандартно отклонение.

Таблица 7 Изпитване 3: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло и индекса на апнея-хипопнея (АНП) на седмица 32

	Saxenda (N=180)	Плацебо (N=179)	Saxenda спрямо плацебо		
Телесно тегло					
Изходно ниво, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Средна промяна на седмица 32, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Средна промяна на седмица 32, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Дял на пациентите, загубили $\geq 5\%$ телесно тегло на седмица 32, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Дял на пациентите, загубили $>10\%$ телесно тегло на седмица 32, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Изходно ниво	Промяна	Изходно ниво	Промяна	
Индекс на апнея-хипопнея, събития/час	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

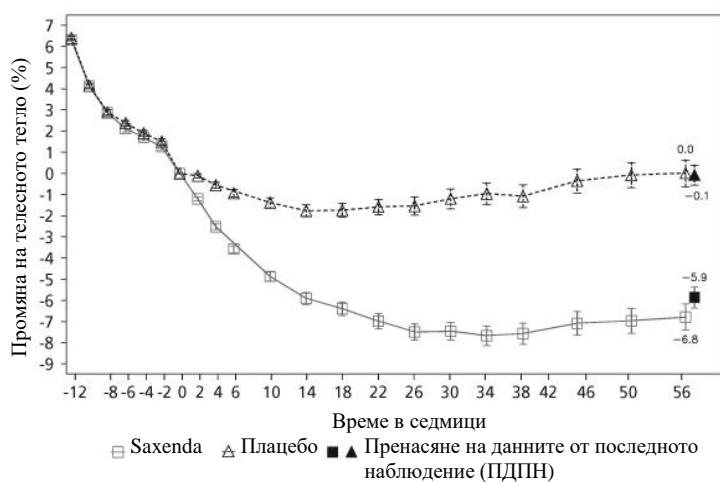
Пълен набор за анализ. Стойностите на изходното ниво са средни, промените спрямо изходното ниво на седмица 32 са осреднени чрез изчисление (метод на най-малките квадрати), а разликите между леченията

на седмица 32 са изчислени разлики между леченията (95% CI). За дяловете от пациентите, загубили телесно тегло ≥ 5 / $>10\%$, са представени оценъчни съотношения на шансовете. Липсващите стойности след изходното ниво са въведени чрез пренасяне на данните от последното наблюдение. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=доверителен интервал. SD=стандартно отклонение.

Таблица 8 Изпитване 4: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло на седмица 56

	Saxenda (N=207)	Плацебо (N=206)	Saxenda спрямо плацебо
Изходно ниво, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Средна промяна на седмица 56, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Средна промяна на седмица 56, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Дял на пациентите, загубили $\geq 5\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Дял на пациентите, загубили $>10\%$ телесно тегло на седмица 56, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Пълен набор за анализ. Стойностите на изходното ниво са средни, промените спрямо изходното ниво на седмица 56 са осреднени чрез изчисление (метод на най-малките квадрати), а разликите между леченията на седмица 56 са изчислени разлики между леченията. За дяловете от пациентите, загубили телесно тегло ≥ 5 / $>10\%$, са представени оценъчни съотношения на шансовете. Липсващите стойности след изходното ниво са въведени чрез пренасяне на данните от последното наблюдение. ** $p < 0,0001$. CI=доверителен интервал. SD=стандартно отклонение.



Наблюдавани стойности за пациентите, извършващи всяко планирано посещение

Фигура 3: Промяна спрямо рандомизирането (седмица 0) на телесното тегло (%) във времето в изпитване 4

Преди седмица 0 пациентите са лекувани само с нискокалорична диета и упражнения. През седмица 0 те се рандомизират за получаване на Saxenda или плацебо.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на фармацевтичните продукти, съдържащи протеини и пептиди, пациентите може да развият анти-лираглутид антитела вследствие на лечението с лираглутид. В клинични изпитвания 2,5% от пациентите, лекувани с лираглутид, развиват анти-лираглутид антитела. Образоването им не е свързано с намаляване на ефикасността на лираглутид.

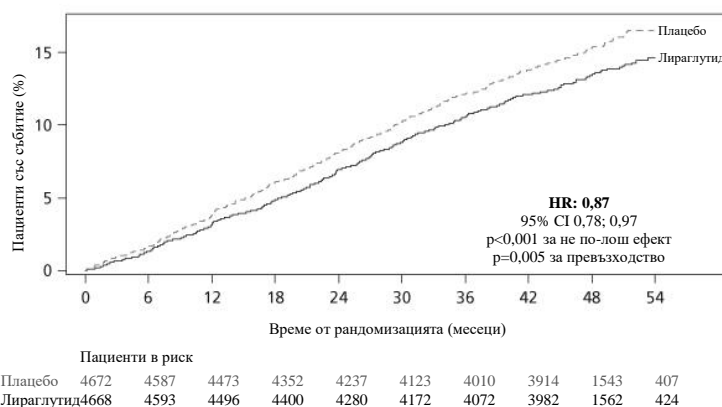
Сърдечносъдова оценка

Големите сърдечносъдови нежелани събития (Major adverse cardiovascular events, MACE) са разгледани от външна независима група експерти и определени като нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и сърдечносъдова смърт. Във всички дългосрочни клинични изпитвания със Saxenda има 6 MACE при пациентите, лекувани с лираглутид, и 10 MACE при тези, приемащи плацебо. Коефициентът на риск при 95% CI е 0,33 [0,12; 0,90] за лираглутид спрямо плацебо. Наблюдава се средно увеличение, спрямо изходното ниво, на сърдечната честота с 2,5 удара в минута (в диапазон от 1,6 до 3,6 удара в минута, за различните проучвания) за лираглутид в клинични изпитвания фаза 3. Сърдечната честота бележи връх след около 6 седмици. Дългосрочното клинично въздействие на това средно повишаване на сърдечната честота не е установено. Промяната в сърдечната честота е обратима след преустановяване на лечението с лираглутид (вж. точка 4.4).

Изпитването The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (Ефект и действие на лираглутид при диабет - Оценка на сърдечносъдови резултати; LEADER) включва 9 340 пациенти с незадоволително контролиран диабет тип 2. По-голямата част от тези пациенти имат установено сърдечносъдово заболяване. Пациентите са рандомизирани на случаен принцип на лираглутид с дневна доза до 1,8 mg (4 668) или плацебо (4 672), и в двата случая в допълнение към стандартна терапия.

Продължителността на експозиция е между 3,5 и 5 години. Средната възраст на пациентите е 64 години и средният ИТМ е 32,5 kg/m². Средният HbA_{1c} на изходното ниво е 8,7 и се е подобрил след 3 години с 1,2% при пациенти на лираглутид и с 0,8% при пациенти на плацебо. Първичната крайна цел е времето от рандомизирането до първата поява на сериозно нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт.

Лираглутид значително намалява честотата на сериозни сърдечносъдови нежелани събития (събития, които са първична крайна цел, MACE) в сравнение с плацебо (3,41 спрямо 3,90 на 100 пациентогодини наблюдение съответно в групите на лираглутид и плацебо) с понижение на риска от 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (вж. фигура 4).



FAS: анализ на цялата популация, включена в изпитването.

Фигура 4: Криви на Kaplan Meier за време до първо сериозно нежелано сърдечносъдово събитие (MACE) - анализ на цялата популация, включена в изпитването (FAS)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Saxenda в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на затлъстяване (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

В двойносляпо изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на Saxenda спрямо плацебо за намаляване на теглото при юноши на възраст 12 години и нагоре със затлъстяване, Saxenda превъзхожда плацебо при намаляване на теглото (оценено като ИТМ SDS (Скор на стандартно отклонение (Standard Deviation Score)) след 56 седмици лечение (таблица 9). По-голям дял от пациентите постигат $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ намаление на ИТМ с лираглутид, отколкото с плацебо, както и по-голямо намаление на средния ИТМ и телесно тегло (таблица 9). След 26-седмичен период на проследяване извън изпитването, възвръщане на телесно тегло е наблюдавано при лираглутид спрямо плацебо (таблица 9).

Таблица 9 Изпитване 4180: Промени спрямо изходното ниво на телесното тегло и ИТМ на седмица 56 и промяна в ИТМ SDS от седмица 56 до седмица 82

	Saxenda (N=125)	Плацебо (N=126)	Saxenda спрямо плацебо
ИТМ SDS			
Изходно ниво, ИТМ SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Средна промяна на седмица 56 (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Седмица 56, ИТМ SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Средна промяна от седмица 56 до седмица 82, ИТМ SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Телесно тегло			
Изходно ниво, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Средна промяна на седмица 56, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Средна промяна на седмица 56, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
ИТМ			
Изходно ниво, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Средна промяна на седмица 56, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Дял на пациентите с $\geq 5\%$ намаление на ИТМ от изходното ниво на седмица 56, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Дял на пациентите с $\geq 10\%$ намаление на ИТМ от изходното ниво на седмица 56, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Пълен набор за анализ. За ИТМ SDS, телесното тегло и ИТМ стойностите на изходно ниво са средни стойности, промените спрямо изходното ниво на седмица 56 са изчислени средни стойности (метод на най-малките квадрати), а разликите между лечението на седмица 56 са изчислени разлики в лечението. За ИТМ SDS стойностите на седмица 56 са средни стойности, промените от седмица 56 до седмица 82 са изчислени средни стойности (метод на най-малките квадрати), а разликите между лечението на седмица 82 са изчислени разлики в лечението. За дяловете от пациентите, загубили $\geq 5\%$ от ИТМ от изходното ниво, са представени изчислени съотношения на шансовете. Липсващите наблюдения са приписани от рамото на плацебо въз основа на преминаване към подход на референтно множество (x100) приписване на стойности.

*p<0,01, **p<0,001. CI=доверителен интервал. SD=стандартно отклонение.

Въз основа на поносимостта при 103 пациенти (82,4%) дозата се повишава и те остават на доза 3,0 mg, при 11 пациенти (8,8%) дозата се повишава и те остават на доза 2,4 mg, при 4 пациенти (3,2%) дозата се повишава и те остават на доза 1,8 mg, при 4 пациенти (3,2%) дозата се повишава и те остават на доза 1,2 mg и 3 пациенти (2,4%) остават на доза 0,6 mg.

След 56 седмици лечение не са установени ефекти върху растежа или пубертетното развитие.

Проведено е 16-седмично двойносляпо, 36-седмично открито проучване за оценка на ефикасността и безопасността на Saxenda при педиатрични пациенти със синдром на Prader-Willi и затлъстяване. Проучването включва 32 пациенти на възраст между 12 и <18 години (част А) и 24 пациенти на възраст между 6 и <12 години (част Б). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Saxenda или плацебо. Пациентите с телесно тегло под 45 kg започват увеличаване на дозата при по-ниска доза – 0,3 mg вместо 0,6 mg и достигат увеличение до максимална доза 2,4 mg.

Изчислената разлика в лечението при средния ИТМ SDS на 16 седмици (част А: -0,20 спрямо -0,13, част Б: -0,50 спрямо -0,44) и на 52 седмици (част А: -0,31 спрямо -0,17, част Б: -0,73 спрямо -0,67) е подобна при Saxenda и плацебо.

В изпитването не са наблюдавани допълнителни съображения, свързани с безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на лираглутид след подкожно приложение е бавна и достига максимална концентрация приблизително 11 часа след прилагане. Средната стационарна концентрация ($AUC_{\tau/24}$) на лираглутид достига приблизително 31 pmol/l при пациенти със затлъстяване (ИТМ 30–40 kg/m²), след прилагане на 3 mg лираглутид. Експозицията на лираглутид нараства пропорционално на дозата. Абсолютната бионаличност на лираглутид след подкожно приложение е приблизително 55%.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение след подкожно приложение е 20–25 l (за лице с приблизително тегло 100 kg). Лираглутид е свързан в значителна степен с плазмените протеини (>98%).

Биотрансформация

24 часа след прилагането на еднократна доза [³H]-лираглутид при здрави участници, основният компонент в плазмата е неразграден лираглутид. Открити са два второстепенни плазмени метаболита ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ от общата плазмена експозиция на радиоактивното вещество).

Елиминиране

Лираглутид се метаболизира ендогенно по начин, подобен на големите протеини, без да има конкретен орган, като основен път на елиминиране. След прилагане на доза [³H]-лираглутид не се открива неметаболизиран лираглутид в урината или в изпражненията. Само малка част от приложеното радиоактивно вещество се екскретира в урината или в изпражненията под формата на метаболити на лираглутид (съответно 6% и 5%). Радиоактивното вещество в урината или в изпражненията се екскретира предимно през първите 6–8 дни и съответства на три второстепенни метаболита.

Средният клирънс след подкожно приложение на лираглутид е приблизително 0,9–1,4 l/h с елиминационен полуживот приблизително 13 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ на данните за пациенти с наднормено тегло и затлъстяване (между 18 и 82 години). Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта.

Пол

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ жените имат 24% по-нисък свързан с теглото клирънс на лираглутид в сравнение с мъжете. Данните от отговора към експозицията не показват необходимост от адаптиране на дозата въз основа на пола.

Етнически произход

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, включващ пациенти с наднормено тегло и затлъстяване от бяла, чернокожа, азиатска и латиноамериканска/нелатиноамериканска етнически групи, е установено, че етническият произход не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид.

Телесно тегло

Експозицията на лираглутид намалява с увеличаване на телесното тегло на изходното ниво. Дневната доза от 3,0 mg лираглутид осигурява достатъчна системна експозиция за целия диапазон на телесното тегло от 60 до 234 kg, оценено за отговор към експозицията в клиничните изпитвания. Не е изследвана експозицията на лираглутид при пациенти с телесно тегло >234 kg.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на лираглутид е оценена при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане при изпитване с еднократна доза (0,75 mg). В сравнение със здравите участници експозицията на лираглутид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане намалява с 13–23%. Експозицията при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child Pugh >9) е значително по-ниска (44%).

Бъбречно увреждане

В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, експозицията на лираглутид при пациентите с бъбречно увреждане е намалена при изпитване с еднократна доза (0,75 mg). Експозицията на лираглутид при пациенти с леко (креатининов клирънс CrCl 50–80 ml/min), умерено (CrCl 30–50 ml/min) и тежко (CrCl <30 ml/min) бъбречно увреждане и при терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, е намалена съответно с 33%, 14%, 27% и 26%.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на лираглутид 3,0 mg са оценени в клинични проучвания при пациенти в юношеска възраст със затлъстяване на възраст 12 до под 18 години (134 пациенти, телесно тегло 62-178 kg). Експозицията на лираглутид при юноши (на възраст 12 до под 18 години) е подобна на тази при възрастни със затлъстяване.

Фармакокинетичните свойства също са оценени в клинично фармакологично проучване в педиатричната популация със затлъстяване на възраст съответно 7-11 години (13 пациенти, телесно тегло 54-87 kg) .

Експозицията, свързана с 3,0 mg лираглутид е сравнима между деца на възраст от 7 до 11 години, юноши и възрастни със затлъстяване, след корекция спрямо телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност.

Наблюдавани са нелетални С-клетъчни тумори на щитовидната жлеза при двугодишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки. При плъхове не е установено ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL). Такива тумори не са наблюдавани при маймуни, третирани в продължение на 20 месеца. Тези находки при гризачите се причиняват по негенотоксичен, специфичен GLP-1 рецепторен механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Значимостта при хора вероятно е малка, но не може да се изключи напълно. Не са открити други тумори, свързани с лечението.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на фертилитета освен слабо повишена ранна смъртност на ембриона при най-високата доза. Прилагането на лираглутид по средата на бременността причинява намаляване на теглото на майката и ембрионалния растеж, със съмнителен ефект върху ребрата при плъхове и изменения в скелета при зайците. Неонаталният растеж при плъховете е забавен при експозиция на лираглутид, като тенденцията се запазва и в периода след отбиване при групата с висока доза. Не е известно дали забавеният растеж на малките е причинен от намаления прием на мляко вследствие на прекия ефект на GLP-1, или от намаляване на производството на майчино мляко поради намален калориен прием.

При ювенилни плъхове лираглутид причинява забавено полово съзряване при мъжките и женските плъхове при клинично значими експозиции. Това забавяне няма въздействие върху фертилитета и репродуктивната способност на двата пола или върху способността на женските плъхове да износват бременност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динариев фосфат дихидрат
Пропиленгликол
Фенол
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Някои вещества, добавени към Saxenda, могат да доведат до разпадане на лираглутид. При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

След първоначално използване: 1 месец

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).
Да не се замразява.
Да се съхранява далеч от камерата за замразяване.

След първоначално използване: Да се съхранява под 30°C или в хладилник (2°C–8°C).
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутил) и ламиниран гумен диск (бромобутил/полиизопрен) в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен, полиацетал, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Всяка писалка съдържа 3 ml разтвор и може да освобождава дози по 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg и 3,0 mg.

Опаковки по 1, 3 или 5 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен или почти безцветен.

Saxenda не трябва да се използва, ако е бил замразяван.

Писалката е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm и дебелина най-малко 32 G.

Иглите не са включени.

На пациентите трябва да се препоръчва да изхвърлят иглата след всяка инжекция и да съхраняват писалката без поставена игла. По този начин се предотвратява евентуално замърсяване, инфекция или изтичане. Това осигурява и точното дозиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/992/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 март 2015 г.

Дата на последно подновяване: 09 декември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Дания

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Saxenda 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
лираглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 ml съдържа 6 mg лираглутид. Една предварително напълнена писалка съдържа 18 mg лираглутид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 писалка

3 писалки

5 писалки

Всяка писалка съдържа 3 ml разтвор и може да освобождава дози по 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg и 3,0 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Писалката е предназначена за използване с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist.

Иглите не са включени.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.

Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете писалката 1 месец след първото използване.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След първото използване на писалката, да се съхранява под 30°C или в хладилник.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/992/001 1 x 3 ml

EU/1/15/992/002 3 x 3 ml

EU/1/15/992/003 5 x 3 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Саксенда

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Saxenda 6 mg/ml инжекция
лираглутид
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Saxenda 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка лираглутид (liraglutide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Saxenda и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Saxenda
3. Как да използвате Saxenda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Saxenda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Saxenda и за какво се използва

Какво представлява Saxenda

Saxenda е лекарство за намаляване на теглото, съдържащо активното вещество лираглутид. То е подобно на естествено произвеждания хормон, наречен глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), който се отделя от червата след хранене. Saxenda функционира, като действа върху рецептори в мозъка, контролиращи апетита, и така Ви кара да се чувствате по-сити и по-малко гладни. Това може да Ви помогне да ядете по-малко и да намалите телесното си тегло.

За какво се използва Saxenda

Saxenda се използва за намаляване на теглото в допълнение към диета и упражнения при възрастни на и над 18-годишна възраст, които имат

- ИТМ 30 kg/m² или повече (затлъстяване) или
- ИТМ 27 kg/m² и по-малко от 30 kg/m² (наднормено тегло) и свързани с теглото здравословни проблеми (като диабет, високо кръвно налягане, отклонения в нивото на мазнини в кръвта или проблеми с дишането по време на сън, наречени „обструктивна сънна апнея“).

ИТМ (индекс на телесната маса) е мярка за теглото спрямо ръста Ви.

Трябва да продължите да използвате Saxenda, само ако сте загубили поне 5% от началното си телесно тегло, след 12 седмици при доза 3,0 mg/дневно (вижте точка 3). Консултирайте се с Вашия лекар, преди да продължите.

Saxenda може да се използва като допълнение към здравословна диета и повишена физическа активност за контрол на теглото при юноши от 12-годишна възраст нагоре, които имат:

- затлъстяване (диагностицирано от Вашия лекар)
- телесно тегло над 60 kg

Трябва да продължите да използвате Saxenda, само ако сте намалили с поне 4% Вашия ИТМ след 12 седмици при доза 3,0 mg/дневно или максималната поносима доза (вижте точка 3). Консултирайте се с Вашия лекар, преди да продължите.

Диета и упражнения

Вашият лекар ще Ви назначи програма за диета и упражнения. Придържайте се към нея, докато използвате Saxenda.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Saxenda

Не използвайте Saxenda

- ако сте алергични към лираглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Saxenda.

Употребата на Saxenda не се препоръчва, ако имате тежка сърдечна недостатъчност.

Има малко опит с това лекарство при пациенти на и над 75-годишна възраст. То не се препоръчва, ако сте на 75 и повече години.

Има малко опит с това лекарство при пациенти с бъбречни проблеми. Ако имате заболяване на бъбреците или сте на диализа, консултирайте се с Вашия лекар.

Има малко опит с това лекарство при пациенти с чернодробни проблеми. Ако имате проблеми с черния дроб, консултирайте се с Вашия лекар.

Това лекарство не се препоръчва, ако имате тежки стомашни или чревни проблеми, които водят до забавено изпразване на стомаха (наречено гастропареза), или възпалително заболяване на чревата.

Хора с диабет

Ако имате диабет, не използвайте Saxenda като заместител на инсулин.

Възпаление на панкреаса

Говорете с Вашия лекар, ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Възпаление на жлъчния мехур или камъни в жлъчката

Ако намалите значително теглото си, има риск от образуване на камъни в жлъчката и в резултат на това – възпаление на жлъчния мехур. Спрете да използвате Saxenda и се свържете с Вашия лекар незабавно, ако получите силна болка в горната част на корема, обикновено по-силна от дясната страна, под ребрата. Болката може да преминава към гърба или дясното рамо. Вижте точка 4.

Заболяване на щитовидната жлеза

Ако имате заболяване на щитовидната жлеза, включително възли и увеличение на щитовидната жлеза, се консултирайте с Вашия лекар.

Сърдечна честота

Говорете с Вашия лекар, ако по време на лечението със Saxenda имате сърцебиене (усещате биенето на сърцето си) или усещане за силно сърцебиене по време на покой.

Загуба на течности и дехидратация

Когато започнете лечение със Saxenda, може да загубите телесни течности или да се дехидратирате. Това може да се дължи на гадене, повръщане или диария. Важно е да избягвате дехидратацията чрез поемане на достатъчно течности. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някакви допълнителни въпроси или притеснения. Вижте точка 4.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на Saxenda при деца под 12-годишна възраст не са проучени.

Други лекарства и Saxenda

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемете някакви други лекарства.

По-специално информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако:

- приемате лекарства за диабет, наречени „сулфониурейни производни“ (като например глимепирид или глибенкламид) или ако приемате инсулин – нивото на кръвната Ви захар може да спадне (хипогликемия), когато използвате тези лекарства заедно със Saxenda. Вашият лекар може да адаптира дозата на противодиабетното Ви лекарство, за да Ви предпази от понижаване на кръвната захар. Вижте точка 4 относно предупредителните признаци за ниска кръвна захар. Ако коригирате дозата си инсулин, Вашият лекар може да Ви препоръча да проследявате кръвната си захар по-често.
- приемате варфарин или други лекарства през устата, които намаляват кръвосъсирването (антикоагуланти). Може да се наложи по-често изследване на кръвта, за да се определи способността на кръвта Ви да се съсирва.

Бременност и кърмене

Не използвайте Saxenda, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате да забременеете. Причината за това е, че не е известно дали Saxenda може да засегне плода.

Не трябва да кърмите, ако използвате Saxenda. Причината за това е, че не е известно дали Saxenda преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Saxenda да засегне възможностите Ви за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да получат замайване, когато приемат Saxenda, главно през първите 3 месеца на лечение (вижте точка „**Възможни нежелани реакции**“). Ако почувствате замайване, бъдете много внимателни, докато шофирате или работите с машини. Ако имате нужда от допълнителна информация, говорете с Вашия лекар.

Важна информация относно някои от съставките на Saxenda

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Saxenda

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Вашият лекар ще Ви назначи програма за диета и упражнения. Придържайте се към нея, докато използвате Saxenda.

Какво количество да инжектирате

Възрастни

Лечението Ви ще започне с ниска доза, като през първите пет седмици от него тя постепенно ще се увеличава.

- Когато първоначално започнете да използвате Saxenda, началната доза е 0,6 mg веднъж дневно, за поне една седмица.
- Вашият лекар ще Ви инструктира постепенно да увеличавате дозата си обикновено с по 0,6 mg всяка седмица, докато достигнете препоръчителната доза от 3,0 mg веднъж дневно.

Вашият лекар ще Ви каже колко Saxenda да използвате всяка седмица. Обикновено ще трябва да спазвате таблицата по-долу.

Седмица	Инжектирана доза
Седмица 1	0,6 mg веднъж дневно
Седмица 2	1,2 mg веднъж дневно
Седмица 3	1,8 mg веднъж дневно
Седмица 4	2,4 mg веднъж дневно
Седмица 5 и нататък	3,0 mg веднъж дневно

След като достигнете препоръчителната доза от 3,0 mg през 5-та седмица от лечението, продължете да използвате тази доза, докато завърши периодът на лечението. Не увеличавайте повече дозата си.

Вашият лекар редовно ще преценява лечението Ви.

Юноши (≥ 12 години)

При юноши от 12- до под 18-годишна възраст трябва да се прилага подобна схема на повишаване на дозата като при възрастните (вижте таблицата за възрастни по-горе). Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg (поддържаща доза) или до достигане на максималната поносима доза. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg.

Как и кога да използвате Saxenda

- Преди да използвате писалката за пръв път, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покаже как да боравите с нея.
- Можете да използвате Saxenda по всяко време на деня, със или без храна и напитка.
- Използвайте Saxenda приблизително по едно и също време всеки ден – изберете такова, което е най-подходящо за Вас.

Къде да инжектирате

Saxenda се инжектира под кожата (подкожна инжекция).

- Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на талията (корема), предната част на бедрата или горната част на ръката.
- Не инжектирайте във вена или мускул.

На другата страница на тази листовка са дадени подробни инструкции за употреба.

Хора с диабет

Кажете на Вашия лекар, ако имате диабет. Той може да адаптира дозата на противодиабетните Ви лекарства, за да Ви предпази от понижаване на кръвната захар.

- Не смесвайте Saxenda с други лекарства, които си инжектирате (напр. инсулини).
- Не използвайте Saxenda в комбинация с други лекарства, съдържащи GLP-1 рецепторни агонисти (като екзенатид или ликсизенатид).

Ако сте използвали повече от необходимата доза Saxenda

Ако сте използвали повече от необходимата доза Saxenda, веднага информирайте Вашия лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си. Може да се нуждаете от медицинска помощ. Възможни са следните ефекти:

- гадене
- повръщане
- ниска кръвна захар (хипогликемия). Моля направете справка в „Чести нежелани реакции“ относно предупредителните признаци на хипогликемия.

Ако сте пропуснали да използвате Saxenda

- Ако сте пропуснали доза и си спомните в рамките на 12 часа след обичайното време, когато използвате дозата, инжектирайте я веднага щом си спомните.
- Ако обаче са изминали повече от 12 часа, след като е трябвало да използвате Saxenda, прескочете пропуснатата доза и инжектирайте следващата си доза на другия ден по обичайното време.
- На следващия ден не използвайте двойна доза и не увеличавайте дозата, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели употребата на Saxenda

Не спирайте да използвате Saxenda, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Съобщени са редки случаи на някои тежки алергични реакции (анафилаксия) при пациенти, използващи Saxenda. Трябва веднага да посетите лекаря си, ако получите симптоми като проблеми с дишането, подуване на лицето и гърлото и учестен пулс.

Съобщени са нечести случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) при пациенти, използващи Saxenda. Панкреатитът е сериозно, потенциално животозастрашаващо състояние. Спрете приема на Saxenda и се свържете с лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- Силна и постоянна болка в корема (стомашната област), която може да достигне до гърба, както и гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на възпален панкреас (панкреатит).

Други нежелани реакции

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Гадене, повръщане, диария, запек, главоболие – обикновено отминават след няколко дни или седмици

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Проблеми, засягащи стомаха и червата, като нарушено храносмилане (диспепсия), възпалена лигавица на стомаха (гастрит), стомашен дискомфорт, болки в горната част на стомаха, киселини, усещане за подуване, газове (метеоризъм), оригване и сухота в устата
- Усещане за слабост или умора
- Промяна на вкуса
- Замайване
- Проблеми със съня (безсъние). Това възниква обикновено през първите 3 месеца на лечението
- Камъни в жлъчката
- Реакции на мястото на инжектиране (като посиняване, болка, дразнене, сърбеж и обрив)
- Ниска кръвна захар (хипогликемия). Предупредителни признаци на ниска кръвна захар могат да възникнат внезапно и могат да включват: студена пот, хладна бледа кожа, главоболие, ускорено биене на сърцето, гадене, силен глад; промени в зрението, сънливост, слабост; нервност, тревожност, обърканост, затруднена концентрация и треперене (тремор). Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниската кръвна захар и какво да направите, ако забележите тези предупредителни признаци
- Повишение на панкреатични ензими, като липаза и амилаза.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Загуба на течности (дехидратация). Това е по-вероятно да възникне в началото на лечението и може да се дължи на повръщане, гадене и диария
- Забавяне при изпразването на стомаха
- Възпаление на жлъчния мехур
- Алергични реакции, включително кожен обрив
- Общо неразположение
- Ускорен пулс.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Намалена бъбречна функция
- Остра бъбречна недостатъчност. Признаците могат да включват намаляване на количеството урина, метален вкус в устата и лесно посиняване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Saxenda

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Saxenda след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди първа употреба:

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява далеч от камерата за замразяване.

След като започнете да използвате писалката:

Може да съхранявате писалката в продължение на 1 месец при температура под 30°C или в хладилник (от 2°C до 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява далеч от камерата за замразяване.

Когато не използвате писалката, я съхранявайте с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако разтворът не е бистър и безцветен или почти безцветен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Saxenda

- Активното вещество е лираглутид. 1 ml от инжекционния разтвор съдържа 6 mg лираглутид. Една предварително напълнена писалка съдържа 18 mg лираглутид.
- Другите съставки са натриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

Как изглежда Saxenda и какво съдържа опаковката

Saxenda представлява бистър и безцветен или почти безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Всяка писалка съдържа 3 ml разтвор и може да доставя дози по 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg и 3,0 mg.

Saxenda се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3 или 5 писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Иглите не са включени.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за използване на Saxenda 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Моля, прочетете внимателно тези инструкции, преди да използвате предварително напълнената писалка Saxenda.

Не използвайте писалката без съответното обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.

Започнете с проверка на писалката, **за да сте сигурни, че тя съдържа Saxenda 6 mg/ml**, след което погледнете илюстрациите по-долу, за да се запознаете с различните части на писалката и иглата.

Ако сте незрящ(а) или имате лошо зрение и не можете да разчетете дозовия брояч върху писалката, не използвайте тази писалка без чужда помощ. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва предварително напълнената писалка Saxenda.

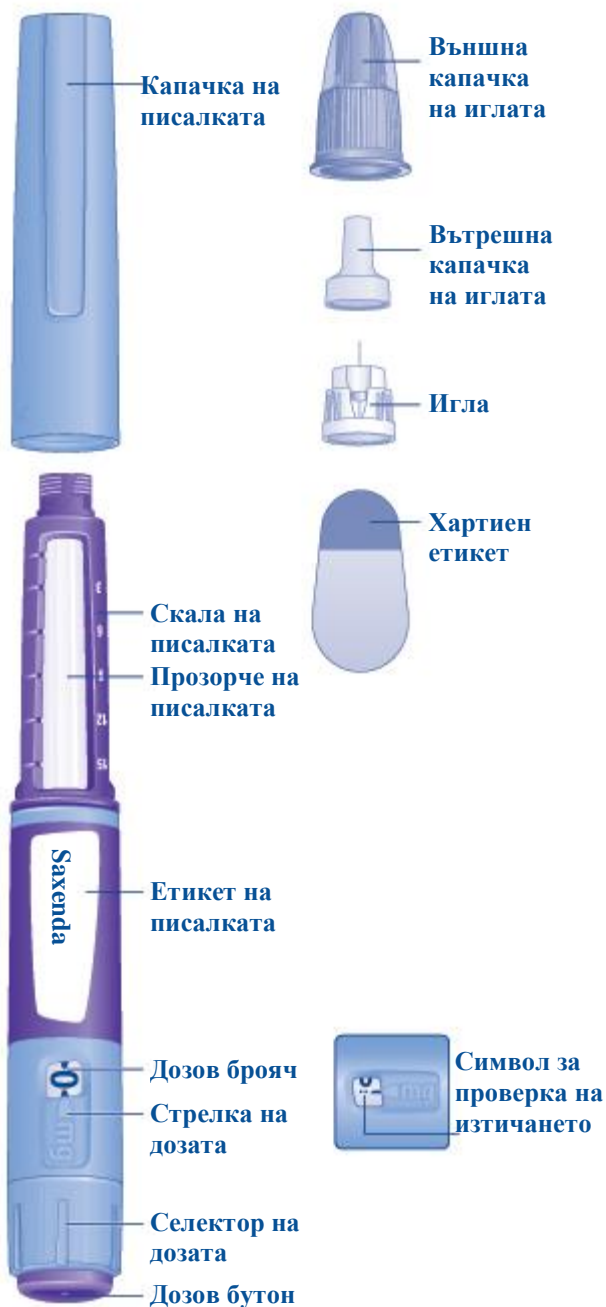
Това е предварително напълнена писалка с възможност за избиране на дозата. Тя съдържа 18 mg лираглутид и освобождава дози от 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg и 3,0 mg. Вашата писалка е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm и дебелина най-малко 32 G.

Иглите не са включени в опаковката.

▲ Важна информация

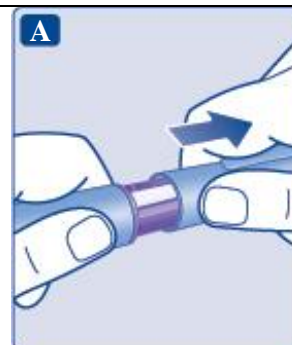
Обърнете специално внимание на тези забележки, тъй като те са важни за безопасното използване на писалката.


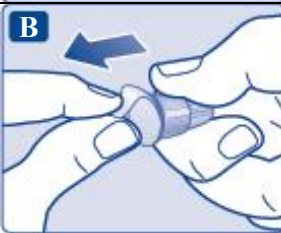





**Saxenda предварително
напълнена писалка и игла
(пример)**

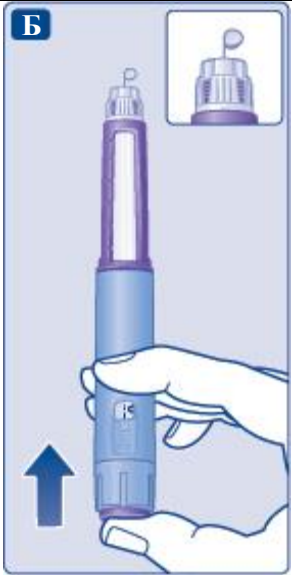









1 Подгответе Вашата писалка с нова игла



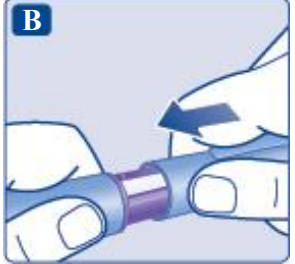
- **Проверете името и цветния етикет** на писалката, за да се уверите, че тя съдържа Saxenda. Това е изключително важно, ако използвате повече от един вид лекарство, което се инжектира. Използването на погрешно лекарство може да е опасно за здравето Ви.
- **Отстранете капачката на писалката.**



<ul style="list-style-type: none"> • Проверете дали разтворът в писалката е бистър и безцветен. Погледнете през прозорчето на писалката. Ако разтворът изглежда мътен, не използвайте писалката. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Вземете нова игла и отстранете хартиения етикет. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Натиснете иглата право върху писалката. Завийте, докато се захване здраво. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Свалете външната капачка на иглата и я запазете за по-късно. Тя ще Ви трябва след инжектирането за безопасното отстраняване на иглата от писалката. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Свалете вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете. Ако се опитате да я поставите отново, може неволно да се убодете с иглата. На върха на иглата може да се появи капка от разтвора. Това е нормално, но все пак трябва да проверите изтичането, ако използвате нова писалка за пръв път. Не поставяйте нова игла на писалката, докато не сте готови за инжектиране на лекарството. ▲ Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция и неточно дозиране. ▲ Никога не използвайте изкривена или повредена игла. 	
<p>2 Проверете изтичането</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди първото инжектиране с всяка нова писалка проверявайте изтичането. Ако вече използвате писалката, преминете към стъпка 3 „Избиране на дозата“. • Завъртете селектора на дозата, докато дозовият брояч покаже символа за проверка на изтичането (). 	

<ul style="list-style-type: none"> • Задръжте писалката с насочена нагоре игла. Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч се върне на 0. Цифрата 0 трябва да се изравни със стрелката на дозата. На върха на иглата трябва да се появи капка разтвор. <p>На върха на иглата може да остане малка капка, но тя няма да се инжектира.</p> <p>Ако не се появи капка, повторете стъпка 2 „Проверете изтичането“ до 6 пъти. Ако все още няма капка, сменете иглата и повторете стъпка 2 „Проверете изтичането“ още веднъж.</p> <p>Ако все още не се е появила капка, изхвърлете писалката и използвайте нова.</p> <p>▲ Винаги се уверявайте, че се появява капка на върха на иглата, преди да използвате нова писалка за пръв път. С това се гарантира, че разтворът тече.</p> <p>Ако не се появи капка, няма да си инжектирате никакво количество от лекарството, въпреки че дозовият брояч може да помръдне. Това може да означава, че иглата е запушена или повредена.</p> <p>Ако не проверявате изтичането преди първото инжектиране с всяка нова писалка, може да не получите предписаната доза и желаните ефект от Saxenda.</p>	
<p>3 Избиране на дозата</p> <ul style="list-style-type: none"> • Завъртете селектора на дозата, докато дозовият брояч покаже дозата Ви (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg или 3,0 mg). Ако сте избрали грешна доза, можете да въртите селектора напред или назад до достигане на правилната. С писалката може да се избира максимум до 3,0 mg. <p>Селекторът на дозата променя дозата. Само броячът и стрелката на дозата ще покажат колко mg на доза сте избрали.</p> <p>Можете да наберете до 3,0 mg на доза. Когато писалката съдържа по-малко от 3,0 mg, дозовият брояч спира, преди да се покаже 3,0.</p> <p>Селекторът на дозата прищраква различно, когато се завърти напред, назад или при преминаване на броя останали mg. Не бройте прищракванията на писалката.</p> <p>▲ Винаги използвайте дозовия брояч и стрелката на дозата, за да видите колко mg сте избрали, преди да инжектирате лекарството. Не бройте прищракванията на писалката.</p> <p>Не използвайте скалата на писалката. Тя показва само приблизително колко разтвор е останал в писалката.</p> <p>Със селектора на дозата трябва да се избират само дози от 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg или 3,0 mg. Избраната доза трябва да застане точно срещу стрелката, за да се осигури прилагането на правилна доза.</p>	
<p>Колко разтвор е останал?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скалата на писалката показва приблизително колко разтвор е останал в нея. 	

<ul style="list-style-type: none"> • За да видите точно колко разтвор е останал, използвайте дозовия брояч: Завъртете селектора на дозата, докато дозовият брояч спре. Ако той показва 3,0, в писалката са останали поне 3,0 mg. Ако дозовият брояч спре преди 3,0 mg, няма достатъчно останал разтвор за пълна доза от 3,0 mg. <p>Ако Ви е необходимо повече лекарство, отколкото е останало в писалката</p> <p>Можете да разделите дозата си между използваната в момента и нова писалка, само ако сте обучени или инструктирани от Вашият лекар или медицинска сестра. Използвайте калкулатор, за да планирате дозите, както Ви е обяснил Вашият лекар или медицинска сестра.</p> <p>▲ Внимавайте много за правилното изчисляване. Ако не сте сигурни как да разделите дозата си, използвайте две писалки, наберете и инжектирайте нужната Ви доза с нова писалка.</p>	
<p>4 Инжектиране на дозата</p> <ul style="list-style-type: none"> • Въведете иглата в кожата, както Ви е показал Вашият лекар или медицинска сестра. • Уверете се, че виждате дозовия брояч. Не го закривайте с пръстите си. Това може да прекъсне инжектирането. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Натиснете надолу и задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч покаже 0. Цифрата 0 трябва да се изравни със стрелката на дозата. Тогава можете да чуете или усетите прищракване. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Задръжте иглата в кожата, след като дозовият брояч се върне на 0, и пребройте бавно до 6. • Ако извадите иглата по-рано, може да видите как от върха ѝ изтича струйка от разтвора. В такъв случай няма да се приложи пълната доза. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Извадете иглата от кожата. Ако на мястото на инжектиране се появи кръв, притиснете леко. Не търкайте мястото. <p>На върха на иглата може да видите капка разтвор след инжектирането. Това е нормално и не се отразява на дозата.</p> <p>▲ Винаги гледайте брояча на дозата, за да знаете колко mg си инжектирате. Задръжте дозовия бутон натиснат, докато дозовият брояч се върне на 0.</p> <p>Как да разпознаете запушена или повредена игла?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако дозовият брояч не покаже 0 след продължително натискане на дозовия бутон, възможно е да сте използвали запушена или повредена игла. 	

<ul style="list-style-type: none"> В такъв случай не сте си инжектирали никакво лекарство, въпреки че дозовият брояч се е преместил от числото на първоначалната доза, която сте задали. <p>Какво да правите със запушена игла? Сменете иглата, както е описано в точка 5 „След инжекцията“, и повторете всички стъпки, като започнете от точка 1 „Подгответе Вашата писалка с нова игла“. Уверете се, че сте избрали цялата доза, която Ви е необходима.</p> <p>Никога не докосвайте дозовия брояч, докато инжектирате. Това може да прекъсне инжектирането.</p>	
<p>5 След инжекцията</p> <ul style="list-style-type: none"> Вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата върху равна повърхност, без да докосвате иглата или външната ѝ капачка. 	
<ul style="list-style-type: none"> Когато иглата е покрита, внимателно натиснете външната ѝ капачка докрай. Развийте иглата и внимателно я изхвърлете. 	
<ul style="list-style-type: none"> Поставяйте отново капачката на писалката след всяко използване, за да предпазите разтвора от светлина. <p>Винаги изхвърляйте иглата след всяка инжекция, за да си осигурите удобство при инжектиране и да избегнете запушване на иглите. Ако иглата е запушена, няма да си инжектирате никакво лекарство.</p> <p>Когато писалката се изпразни, изхвърлете я, без поставена игла, както Ви е инструктирал Вашият лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Никога не се опитвайте да поставите обратно вътрешната капачка върху иглата. Може да се убодете с иглата. ⚠ След всяка инжекция винаги отстранявайте иглата от писалката. Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция, изтичане на разтвор и неточно дозиране. 	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Допълнителна важна информация <ul style="list-style-type: none"> Винаги съхранявайте писалката и иглите на място, недостъпно за други хора, особено за деца. Никога не споделяйте писалката или иглите си с други хора. Обгрижващите лица трябва да бъдат много внимателни при работа с използвани игли, за да се избегне нараняване с игли и пренасяне на инфекция. 	
<p>Грижа за Вашата писалка</p> <ul style="list-style-type: none"> Не оставяйте писалката в кола или на друго място, където може да стане прекалено горещо или прекалено студено. Не инжектирайте Saxenda, ако е бил замразен. В противен случай може да не получите желаните ефекти от това лекарство. Не излагайте писалката на прах, мръсотия или течности. 	

<ul style="list-style-type: none">• Не мийте, не накусвайте и не смазвайте писалката. Ако е необходимо, почистете я с мек препарат върху навлажнена кърпа.• Не изпускайте писалката и не я удряйте в твърди повърхности. Ако я изпуснете или подозирате, че нещо не е наред с нея, поставете нова игла и проверете изтичането на разтвор, преди да инжектирате.• Не се опитвайте да напълните повторно писалката. След като веднъж се изпразни, тя трябва да се изхвърли.• Не опитвайте да поправяте писалката или да я разглобявате.	
--	--