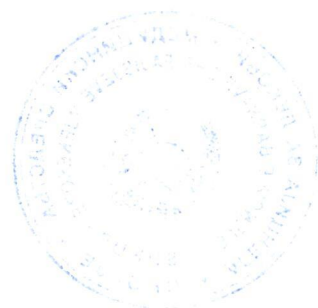


Збирен извештај со особините на лекот

**Саксенда® 6 mg/ml
(Saxenda® 6 mg/ml)**



1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Саксенда® 6 mg/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од растворот содржи 6 mg liraglutide*. Едно претходно наполнето пенкало содржи 18 mg liraglutide (лираглутид) во 3 ml.

*Хуман *glucagon-like-peptid-1 (GLP-1)* аналог добиен со рекомбинантна ДНК технологија во *Saccharomyces cerevisiae*.

За целосната листа на помошни супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар и безбоен или речиси безбоен, изотоничен раствор; pH=8,15.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

Саксенда® се пропишува како надополнување на исхраната со намален внес на калории и зголемена физичка активност, при справување со тежината кај возрасни пациенти со почетен индекс на телесна маса ИТМ (анг.ВМІ) од:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (обезни), или
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до $<30 \text{ kg/m}^2$ (натхранети) во присуство на барем еден коморбидитет поврзан со телесната тежина како што се дисгликемија (предијабетес или дијабетес мелитус тип 2), хипертензија, дислипидемија или опструктивна ноќна апнеа.

Третманот со Саксенда® треба да се прекине после 12 недели на доза од 3,0 mg/ден ако пациентот не изгубил најмалку 5% од својата почетна телесна тежина.

Адолесценти (≥ 12 години)

Саксенда® се пропишува како надополнување на здравата исхрана и зголемена физичка активност за справување со телесната тежина кај адолесценти на возраст од 12 години и повеќе со:

- обезност (ВМІ што одговара на $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ за возрасни според меѓународни гранични вредности)* и
- телесна тежина над 60 kg.

Третманот со Саксенда® треба да се прекине и повторно да се изврши евалуација на истиот доколку пациентите не изгубиле барем 4 % од нивниот ВМІ или ВМІ z-score после 12 месеци на 3,0 mg/ден или на максималната толерирана доза.



*IOTF BMI гранични вредности за обезност според пол, за возраст помеѓу 12-18 години (погледнете ја Табела 1):

Табела 1 IOTF BMI гранични вредности за обезност според пол, за возраст помеѓу 12-18 години

Возраст (години)	BMI што одговара на 30 kg/m ² за возрасни според меѓународните гранични вредности.	
	Машки	Женски
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 Позологија и начин на администрација

Позологија

Возрасни

Почетната доза е 0,6 mg еднаш дневно. Дозата треба да се зголеми до 3,0 mg еднаш дневно во чекори од по 0,6 mg во интервали од барем една недела за да се подобри гастроинтестиналната толерабилност (погледнете ја табелата 2). Ако пациентот не го поднесува зголемувањето на дозата до следниот дозен чекор во две последователни недели, размислете да ја прекинете терапијата. Не се препорачуваат дневни дози поголеми од 3,0 mg.

Табела 2 Распоред за зголемување на дозата

	Доза	Недели
Зголемување на дозата 4 недели	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Доза на одржување	3,0 mg	

Адолесценти (≥ 12 години)

За адолесценти на возраст од 12 до под 18 години треба да се примени сличен распоред за зголемување на дозата како кај возрасните (погледнете ја табела 2). Дозата треба да се зголемува



додека не се достигне 3,0 mg (доза на одржување) или максимална толерирана доза. Не се препорачуваат дневни дози повисоки од 3,0 mg.

Пропуштени дози

Ако дозата се пропушти во рок од 12 часа од кога вообичаена се зема, пациентот треба да ја земе дозата што е можно побрзо. Ако остануваат помалку од 12 часа до следната доза, пациентот не треба да ја земе пропуштената доза и треба да го продолжи дозниот режим еднаш дневно со следната планирана доза. Дополнителна доза или зголемена доза не треба да се зема за да се надомести пропуштената доза.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Саксенда® не треба да се употребува во комбинација со друг GLP-1 рецептор агонист.

Кога се започнува со употреба на Саксенда® да се земе предвид намалувањето на дозата на инсулинот или на инсулинските секретагози (како што е сулфонилуреа) кои се администрираат паралелно, со цел да се намали ризикот од појавата на хипогликемија. Неопходно е да се следат вредностите на гликемијата за да се прилагодува дозата на инсулин или на инсулинските секретагози (погледнете го делот 4.4)

Посебна група на пациенти

Возрасни пациенти (> 65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините. Терапевтско искуство кај пациенти кои имаат ≥ 75 години е ограничено и не се препорачува да се употребува кај овие пациенти (погледнете го делот 4.4 и 5.2).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено ренално нарушување (креатинин клиренс ≥ 30 ml/min). Саксенда® не се препорачува да се употребува кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min) вклучувајќи ги и пациентите со ренални заболувања во краен стадиум (погледнете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.2).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување. Саксенда® не се препорачува да се употребува кај пациенти со тешка форма на хепатално нарушување и треба да се употребува претпазливо кај пациенти со лесно или умерено хепатално нарушување (видете го делот 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Не е потребно прилагодување на дозата за адолесценти на возраст од 12 години и повеќе. Безбедноста и ефикасноста на Саксенда® кај деца под 12-годишна возраст не е утврдена (погледнете го делот 5.1).

Начин на администрација

Саксенда® е наменета исклучиво за супкутана употреба. Не смее да се администрира интравенски или интрамускулно.



Саксенда® се администрира еднаш дневно во кое било време, независно од оброците. Треба да се инјектира во пределот на абдоменот, натколеницата или надлактицата. Местото на инјектирање и времето можат да се менуваат без да биде потребно прилагодување на дозата. Сепак, препорачливо е Саксенда® да се инјектира во приближно исто време во денот, откако ќе се избере најпогодното време за тоа. Местото на инјектирање треба секогаш да се ротира за да се намали ризикот од амилоидни депозити на местото на инјектирање (погледнете го делот 4.8).

За подетални упатства за администрацијата, погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на liraglutide или која било од помошните супстанции содржани во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

Аспирација поврзана со општа анестезија или длабока седација

Случаи на пулмонална аспирација се пријавени кај пациенти кои примаат GLP-1 рецептор агонисти кои биле подложени на општа анестезија или длабока седација. Затоа, зголемениот ризик од резидуална гастрична содржина поради одложено празнење на желудникот (погледнете го делот 4.8) треба да се земе предвид пред да се извршат процедури со општа анестезија или длабока седација.

Следливост

За да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се запише.

Пациенти со срцева слабост

Не постои клиничко искуство кај пациенти со конгестивно срцево заболување класа IV според Њујоршкото здружение за срце - New York Heart Association (NYHA) и од таа причина liraglutide не се препорачува да се употребува кај овие пациенти.

Посебни популации

Безбедноста и ефикасноста на liraglutide при справување со телесната тежина не е утврдена кај пациенти:

- На возраст од 75 години или повеќе,
- Третирани со други производи за справување со телесната тежина,
- Со обезност како резултат на ендокринолошко нарушување или нарушување во исхраната или на терапија со медицински производи кои може да предизвикаат зголемување на телесната тежина
- Со тешко ренално нарушување
- Со тешко хепатално нарушување.

Употребата кај овие пациенти не се препорачува (погледнете го делот 4.2).

Бидејќи употребата на liraglutide за справување со телесната тежина не била испитувана кај субјекти со лесно или умерено хепатално нарушување, треба да се употребува претпазливо кај овие пациенти (погледнете ги деловите 4.2 и 5.2).



Постои ограничено искуство кај пациенти со инфламаторно цревно заболување и со дијабетична гастропареза. Употребата на liraglutide кај овие пациенти не се препорачува бидејќи се поврзува со транзиторни гастроинтестинални несакани реакции, вклучувајќи гадење, повраќање и дијареа.

Панкреатитис

Акутен панкреатитис е забележан при употреба на GLP-1 рецепторагонисти. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за панкреатитис, треба да се прекине со употреба на liraglutide; доколку се потврди акутен панкреатитис, не треба да се почнува повторно со употреба на liraglutide.

Холелитијаза и холециститис

Во клинички испитувања за справување со телесната тежина, била забележана повисока стапка на холелитијаза и холециститис кај пациенти кои биле третирани со liraglutide отколку кај пациенти кои земале плацебо. Фактот дека значителното губење на телесната тежина може да го зголеми ризикот за холелитијаза и со тоа и за холециститис само делумно ја објаснува повисоката стапка при земање на liraglutide. Холелитијазата и холециститисот може да доведат до хоспитализација и холецистектомија. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на холелитијаза и холециститис.

Заболување на тироидната жлезда

Во клинички испитувања за дијабетес тип 2, биле пријавени несакани настани со тироидната жлезда, како што е гушавост и тоа воглавно кај пациенти кај кои претходно постоело заболување на тироидната жлезда. Поради тоа, liraglutide треба да се употребува претпазливо кај овие пациенти.

Фреквенција на срце

Во клиничките испитувања било забележано зголемување на фреквенцијата на срцето при земање на liraglutide (погледнете го делот 5.1). Фреквенцијата на срцето треба да се следи во редовни интервали како составен дел од вообичаената клиничка пракса. Пациентите треба да бидат информирани за симптомите на зголемена фреквенција на срцето (палпитации или чувство на забрзано чукање на срцето во мирување). За пациентите кај кои се појавило клинички значајно континуирано зголемување на фреквенцијата на срцето во мирување, третманот со liraglutide треба да се прекине.

Дехидратација

Знаци и симптоми на дехидратација, вклучувајќи и ренално нарушување и акутно ренално нарушување биле пријавени кај пациенти третирани со GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите кои земаат liraglutide треба да бидат советувани за потенцијалниот ризик од дехидратација поврзана со гастроинтестинални несакани ефекти и да преземат мерки на претпазливост за да избегнат губиток на течности.

Хипогликемија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Пациентите со дијабетес мелитус тип 2 кои земаат liraglutide во комбинација со инсулин и/или сулфонилуреа можат да имаат зголемен ризик од хипогликемија. Ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на инсулин и/или на сулфонилуреа.



Педијатриска популација

Пријавени биле епизоди на клинички значајна хипогликемија кај адолесценти (≥ 12 години) третирани со liraglutide. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на хипогликемија и соодветните мерки.

Хипергликемија кај пациенти со дијабетес мелитус кои се на терапија со инсулин

Кај пациенти со дијабетес мелитус, Саксенда[®] не смее да се користи како замена за инсулин. Дијабетична кетоацидоза била пријавена кај инсулин-зависни пациенти после нагло прекинување со употреба на лекот или намалување на дозата на инсулин (погледнете го делот 4.2)

Помошни супстанции

Саксенда[®] содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, поради тоа медицинскиот производ во основа се смета за „производ без натриум“.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

In vitro, liraglutide покажа мошне мал потенцијал за инволвирање во фармакокинетички интеракции со други активни супстанции поврзани со цитохром P450 (CYP) и врзување со плазма протеините.

Малото одложување на желудочното празнење со liraglutide може да влијае врз апсорпцијата на оралните медицински производи кои се земаат паралелно со оваа терапија. Студиите на интеракција не покажаа клинички значајно одложување на апсорпцијата и затоа не е потребно прилагодување на дозата.

Студиите на интеракција биле изведени со 1,8 mg liraglutide. Ефектот врз стапката на желудочното празнење бил еквивалентен помеѓу 1,8 mg и 3,0 mg на liraglutide, (paracetamol AUC_{0-300 min}). Неколку пациенти третирани со liraglutide пријавиле барем една епизода на тешка дијареа. Дијареата може да влијае врз апсорпцијата на оралните медицинските производи кои се примаат паралелно со оваа терапија.

Warfarin и други кумарински деривати

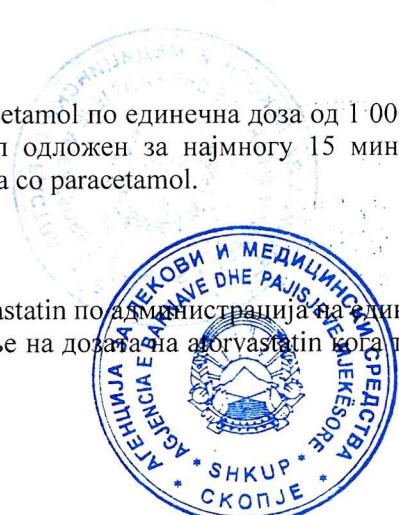
Не е спроведена студија на интеракција. Не може да се исклучи клинички значајна интеракција со активни супстанции со слаба растворливост и тесен терапевтски индекс како што е warfarin. По започнување на терапија со liraglutide кај пациенти кои земаат warfarin или други кумарински деривати, се препорачува почесто следење на INR (International Normalized Ratio).

Paracetamol

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на paracetamol по единечна доза од 1 000 mg. C_{max} на paracetamol бил намален за 31% и средниот t_{max} бил одложен за најмногу 15 минути. Не е потребно прилагодување на дозата при паралелна употреба со paracetamol.

Atorvastatin

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на atorvastatin по администрација на единечна доза од 40 mg atorvastatin. Оттука, не е потребно прилагодување на дозата на atorvastatin кога тој се зема



со liraglutide. C_{\max} на atorvastatin бил намален за 38% и средниот t_{\max} бил одложен од 1 час до 3 часа со liraglutide.

Griseofulvin

Liraglutide не ја променил севкупната изложеност на griseofulvin по администрација на единечна доза од 500 mg griseofulvin. C_{\max} на griseofulvin бил зголемен за 37% додека пак средниот t_{\max} не се променил. Не е потребно прилагодување на дозата на griseofulvin и други соединенија со ниска растворливост и висока пропустливост.

Digoxin

Администрацијата на единечна доза од 1 mg digoxin со liraglutide резултирала со намалување на AUC на digoxin за 16%; C_{\max} бил намален за 31%. Средното t_{\max} на digoxin било одложено од 1 час до 1,5 часа. Врз основа на овие резултати, не е потребно прилагодување на дозата на digoxin.

Lisinopril

Администрацијата на единечна доза од 20 mg lisinopril со liraglutide резултирало со намалување на AUC на lisinopril за 15%; C_{\max} бил намален за 27%. Средниот t_{\max} на lisinopril бил одложен од 6 часа до 8 часа со liraglutide. Врз основа на овие резултати, не е потребно прилагодување на дозата на lisinopril.

Орални контрацептиви

Liraglutide ги намалил C_{\max} на ethinylestradiol и levonorgestrel за 12% и 13% соодветно, по администрацијата на единечна доза на орален контрацептивен производ. T_{\max} беше одложен за 1,5 часа со liraglutide кај обете соединенија. Немало клинички значаен ефект врз севкупната изложеност на ethinylestradiol или levonorgestrel. Не се очекува влијание врз контрацептивниот ефект кога се употребуваат заедно со liraglutide.

Педијатриска популација

Студиите за интеракции се направени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Постојат ограничени податоци за употребата на liraglutide кај бремени жени. Студиите врз животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3.). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Liraglutide не треба да се употребува за време на бременост. Доколку пациентката сака да забремени, или доколку забремени, треба да го прекине третманот со liraglutide.

Доење

Не е познато дали liraglutide се елиминира со мајчиното млеко. Студиите врз животни покажуваат дека трансферот на liraglutide и метаболитите со слична структура во млекото е низок. Предклиничките студии покажаа намалување на неонаталниот раст кај стаорци доенчиња поврзан со



третманот (погледнете го делот 5.3.). Поради недостаток од искуство, Саксенда® не треба да се употребува за време на доењето.

Плодност

Покрај незначителниот пад на бројот на живи импланти, студиите врз животни не покажаа штетни ефекти во однос на плодноста (погледнете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и употреба на машини

Саксенда® не влијае или незначително влијае врз способноста за возење и употребата на машини. Сепак, може да дојде до вртоглавица главно во текот на првите 3 месеци од третманот со Саксенда®. Доколку се појави вртоглавица, треба да се внимава при возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирно резиме на безбедносниот профил:

Безбедноста на Саксенда® била евалуирана во 5 двојно слепи, плацебо контролирани испитувања кои вклучувале 5 813 обезни или натхранети пациенти со барем еден коморбидитет поврзан со телесната тежина. Генерално, најчесто пријавувани несакани реакции за време третманот со Саксенда® биле гастроинтестиналните реакции (67,9%) (погледнете го делот „Опис на наведените несакани ефекти“).

Табеларен приказ на несакани реакции

Табела 3 ги прикажува несаканите реакции пријавени кај возрастни пациенти. Несаканите реакции се класифицирани според класата на органски системи и зачестеноста. Категориите на зачестеност се дефинира како: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (зачестеноста не може да се процени од достапните податоци). Во секоја од групите на зачестеност, се прикажани несаканите дејства според редоследот на опаѓање на сериозноста.

Табела 3 Несакани реакции пријавени кај возрастни пациенти

MedDRA класификација на органски системи	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Нарушување на имуниот систем				Анафилактичка реакција	
Нарушување на метаболизмот и исхраната		Хипогликемија*	Дехидратација		
Психијатриски нарушувања		Несоница**			
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица Дисгезија			
Срцеви нарушувања			Тахикардија		



Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Повраќање Дијареа Констипација	Сува уста Диспепсија Гастритис Гастроезофагијален рефлукс Болка во горниот дел на стомакот Надуеност Подждригнување Абдоминална дистензија	Панкреатитис* ** Одложено желудечно празнење****		Интестинална опструкција†
Хепатобилијарни и заболувања		Холелитијаза***	Холициститис***		
Кожа и супкутани ткивни нарушувања		Осип	Уртикарија		Кожна амилоидоза
Ренални и уринарни нарушувања				Акутна ренална инсуфициенција Ренално нарушување	
Општи нарушувања и состојби на местата на администрација		Реакции на местото на инјектирање Астенија Замор	Малаксаност		
Испитувања		Зголемено ниво на липаза Зголемено ниво на амилаза			

* Хипогликемија (врз основа на симптомите кои пациентите сами ги пријавиле и не се потврдени со мерење на нивото на шеќерот во крвта) пријавени кај пациенти без дијабетес мелитус тип 2 кои земаат Саксенда® во комбинација со исхрана и вежбање. Ве молиме погледнете го делот „Опис на наведените несакани реакции“ за подетални информации.

** Несоница главно се појавувала во првите 3 месеци од третманот.

*** Погледнете го делот 4.4.

****Од контролирани клинички испитувања фаза 2, 3а и 3б.

† Несакана реакција на лекот од постмаркетиншки извори

Опис на наведените несакани реакции

Хипогликемија кај пациенти без дијабетес мелитус тип 2

Во клиничките испитувања кај пациенти со прекумерна телесна тежина или обезни пациенти без дијабетес мелитус тип 2 кои земаат Саксенда® во комбинација со исхрана и вежбање, не биле



пријавени случаи на тешка хипогликемија (за кои е потребна помош од трето лице). Симптоми на хипогликемија биле пријавени кај 1,6% од пациентите кои земале Саксенда® и 1,1% од пациентите кои земале плацебо; сепак, овие случаи не биле потврдени со мерења на нивото на шеќерот во крвта. Повеќето од случаите биле лесни.

Хипогликемија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Во клиничките испитувања кај пациенти со прекумерна телесна тежина или обезни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 третирани со Саксенда® во комбинација со исхрана и вежбање, тешка хипогликемија (кога е потребна помош од трето лице) била пријавена кај 0,7% од пациентите кои земале Саксенда® и тоа само кај пациенти кои паралелно земале сулфониуреа. Исто така, кај овие пациенти документирана симптоматска хипогликемија била пријавена кај 43,6% од пациентите кои земале Саксенда® и кај 27,3% од пациентите кои земале плацебо. Од пациентите кои паралелно не земале сулфониуреа, 15,7% од пациентите кои земале Саксенда® и 7,6% од пациентите кои земале плацебо пријавиле случаи на симптоматска хипогликемија (дефинирана како плазма гликемија $\leq 3,9$ mmol/L придружено со симптоми).

Хипогликемија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 третирани со инсулин

Во клиничко испитување кај натхранети или обезни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, третирани со инсулин и liraglutide 3,0 mg/ден во комбинација со исхрана и вежбање и кои земаат до 2 орални антидијабетични лекови, тешка форма на хипогликемија (за која била потребна помош од трето лице) била пријавена кај 1,5% од пациентите третирани со liraglutide 3,0 mg/ден. Во ова испитување, документирана симптоматска хипогликемија (дефинирана како плазма гликемија $\leq 3,9$ mmol/L пропратена со симптоми) била пријавена кај 47,2% од пациентите третирани со liraglutide 3,0 mg/ден и кај 51,8% од пациентите третирани со плацебо. Помеѓу пациентите кои паралелно примале сулфониуреа, 60,9% од пациентите третирани со liraglutide 3,0 mg/ден и 60,00% од пациентите третирани со плацебо пријавиле документиран симптоматски хипогликемиски настани.

Гастроинтестинални несакани реакции

Повеќето епизоди на гастроинтестинални несакани реакции биле лесни до умерени, минливи и повеќето не довеле до прекинување на терапијата. Реакциите вообичаено се појавувале за време на првите недели од третманот и се намалувале за неколку дена или недели при континуиран третман.

Пациенти кои имаат ≥ 65 години, може да почувствуваат повеќе гастроинтестинални несакани ефекти кога земаат Саксенда®.

Пациентите со лесно или умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс ≥ 30 ml/min), може да почувствуваат поизразени гастроинтестинални несакани реакции кога земаат Саксенда®.

Акутна ренална инсуфициенција

Кај пациенти кои земаат GLP-1 рецептор агонисти, постојат извештаи за пријавена акутна ренална инсуфициенција. Повеќето од пријавените случаи настанале кај пациенти кои почувствувале гадење, повраќање или дијареа, што довело до намалување на волуменот (погледнете го делот 4.4).

Алергиски реакции

Неколку случаи на анафилактички реакции со дополнителни симптоми како што се хипотензија, палпитации, диспнеа и едем биле пријавени за време на употребата на liraglutide. Анафилактичките реакции може да бидат потенцијално опасни по животот. Ако постои сомнеж за анафилактичка реакција, liraglutide треба да се прекине и третманот не треба да се повторува повторно (погледнете во делот 4.3).

Реакции на местото на инјектирање



Реакции на местото на инјектирање се пријавени кај пациенти кои земаат Саксенда®. Овие реакции обично биле лесни и повеќето исчезнале за време на континуираниот третман.

Тахикардија

Во клиничките испитувања, тахикардија биле пријавена кај 0,6% од пациентите кои земале Саксенда® и кај 0,1% од пациентите кои земале плацебо. Повеќето од случаите биле лесни или умерени. Случаите биле изолирани и повеќето се повлекле за време на континуираниот третман со Саксенда®.

Кожна амилоидоза

Можна е појава на кожна амилоидоза на местото на инјектирање (погледнете во делот 4.2).

Педијатриска популација

Во клиничкото испитување спроведено кај адолесценти од 12 години до помалку од 18 години со обезност, 125 пациенти примале Саксенда® во период од 56 недели.

Севкупно, зачестеноста, типот и сериозноста на несаканите реакции кај адолесцентите со обезност биле споредливи со оние забележани кај возрасната популација. Повраќање се појавило со 2 пати поголема фреквенција кај адолесцентите во споредба со возрасните.

Процентот на пациенти кои пријавиле барем една епизода на клинички значајна хипогликемија бил повисок со употреба на liraglutide (1,6%) во споредба со плацебо (0,8%). Во испитувањето не се појавиле тешки хипогликемични епизоди.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на сомнеж за несакани реакции по ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик на медицинскиот производ. Здравствените работници се повикуваат да ги пријават сите сомнежи за несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул., Св. Кирил и Методиј“ бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Од клиничките студии и употребата на пазарот на liraglutide, биле пријавени случаи на предозирања со дози до 72 mg (24 пати над препорачаната доза за справување со телесната тежина). Пријавените случаи вклучувале сериозно гадење, повраќање и сериозна хипогликемија.

Во случај на предозирање, потребно е да се примени соодветен третман во зависност од клиничките знаци и симптомите на пациентот. Пациентот треба да се следи за клинички знаци на дехидратација и треба да се следи нивото на шеќерот во крвта.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се користат при дијабетес, аналози на глукагон сличниот пептид -1 (Glucagon Like Peptide, GLP-1) ATC код: A10BJ02

Механизам на дејство



Liraglutide е ацилиран аналог на глукагон сличниот пептид-1 (GLP-1) со 97% аминокиселинска секвенциона хомологност со ендогениот хуман GLP -1. Liraglutide се врзува и го активира GLP-1 рецепторот.

GLP-1 претставува физиолошки регулатор на апетитот и внесот на храна, но точниот механизам на дејство не е целосно објаснет. Во студиите врз животни, периферната администрација на liraglutide довела до негово преземање во специфични мозочни регии кои се вклучени во регулација на апетит, каде што liraglutide преку специфична активација на GLP-1 рецепторот ја зголемува ситоста и ги намалува сигналите за глад, со што доведува до намалување на телесната тежина.

GLP-1 рецепторите исто така се наоѓаат на специфични места во срцето, васкуларниот, имунолошкиот систем и бубрезите. Во моделите на атеросклероза кај глувци, liraglutide ја спречил прогресијата на аортни плаки и го намалил воспалението во плаките. Покрај тоа, liraglutide покажал позитивно дејство врз плазма липидите. Liraglutide не ја намалил големината на веќе формираните плаки.

Фармакодинамски дејства

Liraglutide ја намалува телесната тежина кај луѓето главно преку губење на масното ткиво, со релативно поголемо намалување на висцералните масти отколку поткожните масти. Liraglutide го регулира апетитот преку зголемување на чувството на ситост истовремено намалувајќи го чувството на глад и понатамошното внесување на храна со што доведува до намален внес на храна. Liraglutide не ја зголемува енергетската потрошувачка во споредба со плацебо.

Liraglutide стимулира секреција на инсулин и ја намалува секрецијата на глукагон на гликозно-зависен начин што доведува до намалување на гликемијата на гладно и постпрандијалната гликемија. Ефектот на намалување на нивото на гликемијата е поизразен кај пациенти со преддијабетес и дијабетес во споредба со пациентите со нормална гликемија. Клиничките испитувања покажуваат дека liraglutide ја подобрува и ја одржува функцијата на бета клетките, според НОМА-В и соодносот проинсулин/инсулин.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста и безбедноста на liraglutide при справување со телесната тежина во комбинација со намален калориски внес и зголемена физичка активност биле проучувани во четири фаза 3 рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани клинички испитувања кои вклучувале вкупно 5,358 возрасни пациенти.

- **Испитување 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes – 1839):** вкупно 3,731 пациенти со обезност ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) или со натхранетост ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) со дислипидемија и/или хипертензија биле распределени според статусот на преддијабетес утврден при преглед и почетниот BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ или $< 30 \text{ kg/m}^2$). Сите 3,731 пациенти биле рандомизирани во 56-неделен третман и 2,254 пациенти со преддијабетес утврден при преглед биле рандомизирани во 160-неделен третман. Двата периоди на третманот биле проследени со 12-неделен период на следење без лек/плацебо. Сите пациенти биле советувани за направена промена во животниот стил како исхрана со низок енергетски внес и вежбање како паралелна терапија. Во делот од испитувањето 1 на 56-неделен третман била направена проценка на намалувањето на телесната тежина кај сите 3,731 пациенти (2,590 пациенти целосно го завршиле испитувањето).



Во делот од испитувањето 1 на 160-неделен третман била направена проценка на времето потребно да се појави дијабетес тип 2 кај 2,254 пациенти со предијабетес (1,128 пациенти целосно го завршиле испитувањето).

- **Испитување 2 (SCALE Diabetes – 1922):** 56-неделно клиничко испитување го проценило намалувањето на телесната тежина кај 846 рандомизирано распределени обезни пациенти (628 пациенти целосно го завршиле испитувањето) и пациенти со натхранетост со недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 (опсег на HbA_{1c} 7-10%). Паралелни третмани во клиничкото испитување биле само исхрана и вежбање, метформин, сулфониуреа, глитазон како единечни агенси или која било комбинација од овие.
- **Испитување 3 (SCALE Sleep Apnoea – 3970):** 32-неделно клиничко испитување ја проценило сериозноста на ноќната апнеа и намалувањето на телесната тежина кај 359 рандомизирано распределени обезни пациенти или пациенти со натхранетост (276 го завршиле испитувањето) со умерена или тешка опструктивна ноќна апнеа.
- **Испитување 4 (SCALE Maintenance – 1923):** 56-неделно клиничко испитување го проценило одржувањето на телесната тежина и намалувањето на телесната тежина кај 422 рандомизирано распределени обезни пациенти или пациенти со натхранетост (305 го завршиле клиничкото испитување) со хипертензија или дислипидемија после претходно намалување на телесната тежина од $\geq 5\%$ предизвикано од ниско калорична исхрана.

Телесна тежина

Супериорно намалување на телесната тежина било постигнато со liraglutide во споредба со плацебо кај обезни пациенти/пациенти со натхранетост во сите испитувани групи. Од популацијата која учествувала во клиничкото испитување, поголем дел од пациентите постигнале $\geq 5\%$ и $>10\%$ намалување на телесната тежина со liraglutide отколку со плацебо (табели 4-6). Во делот од клиничко испитување 1 на 160-неделен третман намалувањето на телесната тежина главно се случило во првата година и било одржано во текот на 160 недели. Во клиничко испитување 4, повеќе пациенти го одржувале намалувањето на телесната тежина постигнато пред започнување на третманот со liraglutide отколку со плацебо (81,4% и 48,9%, соодветно). Специфични податоци за намалување на телесната тежина, испитаниците кај кои имало одговор на терапијата, промените во текот на времето и кумулативната дистрибуција на промената на тежината (%) за испитувањата 1-4 се прикажани во табелите 4-8 и сликите 1,2 и 3.

Одговор на губење на телесната тежина по 12 неделен третман со liraglutide (3,0 mg)

Испитаници со ран одговор биле дефинирани како пациенти кои постигнале $\geq 5\%$ намалување на телесната тежина по 12 недели со терапевтска доза на liraglutide (4 недели зголемување на дозата и 12 недели со терапевтска доза). Во 56-неделното клиничко испитување 1, 67,5% постигнале $\geq 5\%$ намалување на телесната тежина по 12 недели. Во клиничко испитување 2, 50,4% постигнале $\geq 5\%$ намалување на телесната тежина по 12 недели. Со континуиран третман со liraglutide, 86,2% од овие испитаници со ран одговор се предвидува да постигнат намалување на телесната тежина од $\geq 5\%$ и 51% се предвидува да постигнат намалување на телесната тежина од $\geq 10\%$ по 1 година од почетокот на третманот. Предвиденото просечно намалување на телесната тежина кај испитаници со ран одговор кои завршиле 1 година од третманот е 11,2% од нивната почетна телесна тежина (9,7% за мажи и 11,6% за жени). За пациенти кои постигнале намалување на телесната тежина $<5\%$ по 12 недели на терапевтска доза со liraglutide, процентот на пациенти кои не постигнале намалување на телесната тежина од $\geq 10\%$ по 1 година е 93,4%.

Контрола на гликемијата

Третманот со liraglutide значително го подобрува гликемиските параметри кај субпопулации со нормална гликемија, предијабетес и дијабетес мелитус тип 2. Во делот од клиничкото испитување 1 на 56-неделен третман помалку пациенти кои земале liraglutide развиле дијабетес мелитус тип 2 во споредба со пациентите кои земале плацебо (0,2% наспроти 1,1%). Повеќе пациенти со предијабетес



на почетокот се вратиле во нормална состојба во споредба со пациентите кои земале плацебо (69,2% наспроти 32,7%). Во делот од клиничкото испитување 1 на 160-неделен третман, примарен краен резултат за ефикасноста бил процентот на пациенти со појава на дијабетес мелитус тип 2 евалуирана како време до почетокот на појавувањето. Во 160тата недела, додека траел третманот, 3% кои земале Саксенда® и 11% кои земале плацебо биле дијагностицирани со дијабетес мелитус тип 2. Процентото време до почетокот на појавувањето на дијабетес мелитус тип 2 кај пациентите кои земале 3,0 mg liraglutide бил 2,7 пати подолг (со 95% интервал на доверба од [1.9, 3.9]) и соодносот на ризик за развој на дијабетес мелитус тип 2 била 0,2 за liraglutide наспроти плацебо.

Кардиометаболен ризик фактор

Третманот со liraglutide значително го подобрува систолниот крвен притисок и обемот на половината во споредба со плацебо (табели 4, 5 и 6).

Апнеа-Хипоапнеа индекс (АХИ)

Третманот со liraglutide значително ја намалува сериозноста на опструктивната ноќна апнеа како што е проценето врз основа на промената на почетниот АХИ во споредба со плацебо (табела 7).

Табела 4 Испитување 1: Промени на почетната телесна тежина, гликемијата и кардиометаболичките параметри во 56тата недела

	Саксенда® (N=2437)	Плацебо (N=1225)	Саксенда® наспроти плацебо
Телесна тежина			
Почетна, kg (SD)	106.3 (21.2)	106.3 (21.7)	-
Просечна промена во 56та недела, % (95% CI)	8.0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Просечна промена во 56та недела, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Процент од пациентите кои изгубиле ≥ 5% телесна тежина во 56та недела, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)
Процент од пациентите кои изгубиле > 10% телесна тежина во 56та недела, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)

Гликемија и кардиометаболички фактори	Почетен	Промена	Почетен	Промена	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/L	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Систолен крвен притисок, mmHg	123,0	-4,5	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Дијастолен крвен притисок, mmHg	78,7	-0,8	78,9	-0,8	-0,9* (-1,4; -0,4)



Обем на половината, cm 115,0 -8,2 114,5 -4,0 -4,2** (-4,7; -3,7)

Сет од целосна анализа. За телесната тежина, HbA_{1c}, FPG, крвниот притисок и обемот на половината, почетните вредности се просечни, промените на почетните вредности во 56тата недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) и контрастниот третман во 56тата недела е проценети разлики во третманот. За процентот на пациенти кои изгубиле $\geq 5 / > 10\%$ телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Пост-почетните вредности кои недостасуваат се внесени користејќи го методот last observation carried forward (LOCF).

* p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=интервал на доверба. FPG=плазма гликемија на гладно. SD=стандардна девијација.

Табела 5 Испитување 1: Промени на почетната телесна тежина, гликемијата и кардиометаболичките параметри во 160тата недела

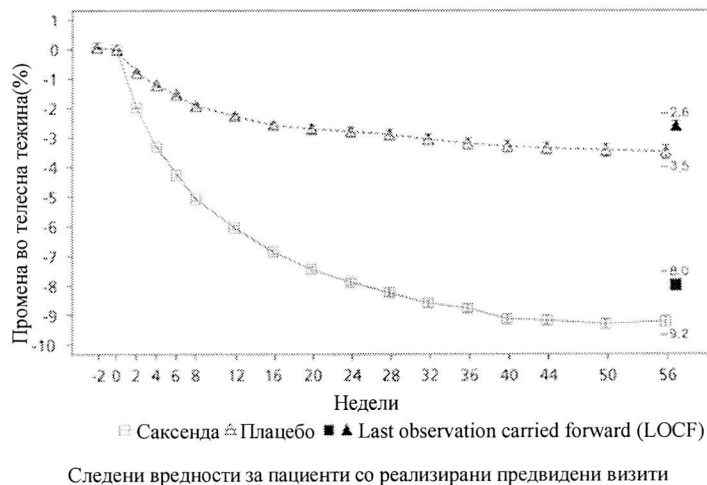
	Саксенда® (N=1472)	Плацебо (N=738)	Саксенда® наспроти плацебо		
Телесна тежина					
Почетна, kg (SD)	107.6 (21.6)	108.0 (21.8)			
Просечна промена во 160та недела, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Просечна промена во 160та недела, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Процент од пациентите кои изгубиле $\geq 5\%$ телесна тежина во 160та недела, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Процент од пациентите кои изгубиле $> 10\%$ телесна тежина во 160та недела, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Гликемија и кардиометаболички фактори					
	Почетен	Промена	Почетен	Промена	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	-0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Систолен крвен притисок, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Дијастолен крвен притисок, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Обем на половината, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Сет од целосна анализа. За телесната тежина, HbA_{1c}, FPG, крвниот притисок и обемот на половината, почетните вредности се просечни, промените на почетните вредности во 160тата недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) и контрастниот третман во 160тата

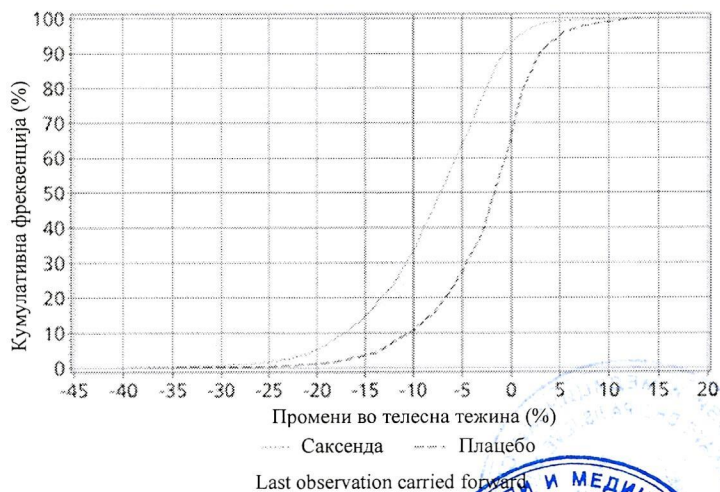


недела е проценета разлика во третманот. За процентот на пациенти кои изгубиле $\geq 5 / > 10\%$ телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Пост-почетните вредности кои недостасуваат се внесени користејќи го методот last observation carried forward (LOCF).

** $p < 0,0001$. CI=интервал на доверба. FPG=плазма гликемија на гладно. SD=стандардна девијација



Слика 1 Промена на почетната телесна тежина (%) со текот на времето во клиничкото испитување 1 (0-56 недели)



Слика 2 Кумулативна дистрибуција на промената на телесната тежина (%) по 56 неделен третман во клиничкото испитување 1



Табела 6 Испитување 2: Промени на почетната телесна тежина, гликемијата и кардиометаболичките параметри во 56тата недела

	Саксенда® (N=412)	Плацебо (N=211)	Саксенда® наспроти плацебо		
Телесна тежина					
Почетна, kg (SD)	105,6 (21.9)	106,7 (21.2)			
Просечна промена во 56та недела, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Просечна промена во 56та недела, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Процент од пациентите кои изгубиле ≥ 5% телесна тежина во 56тата недела, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Процент од пациентите кои изгубиле > 10% телесна тежина во 56та недела, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Гликемија и кардиометаболички фактори	Почетен	Промена	Почетен	Промена	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9*** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/L	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Систолен крвен притисок, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6** (-4,6; -0,6)
Дијастолен крвен притисок, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; -1,0)
Обем на половината, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Сет од целосна анализа. За телесната тежина, HbA_{1c}, FPG, крвниот притисок и обемот на половината, почетните вредности се просечни, промените на почетните вредности во 56тата недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) и контрастниот третман во 56тата недела е проценета разлика во третманот. За процентот на пациенти кои изгубиле ≥ 5/> 10% телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Пост-почетните вредности кои недостасуваат се внесени користејќи го методот fast observation carried forward (LOCF).

* p < 0,05. ** p < 0,001. CI=интервал на доверба. FPG=плазма гликемија на гладно. SD=стандардна девијација



Табела 7 Испитување 3: Промени на почетната телесна тежина и Апнеа-Хипопнеа индексот во 32та недела

	Саксенда® (N=180)		Плацебо (N=179)		Саксенда® наспроти плацебо
Телесна тежина					
Почетна, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Просечна промена во 32та недела, % (95% CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Просечна промена во 32та недела, kg (95% CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Процент од пациентите кои изгубиле ≥ 5% телесна тежина во 32та недела, % (95% CI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Процент од пациентите кои изгубиле > 10% телесна тежина во 32та недела, % (95% CI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Почетен	Промена	Почетен	Промена	
Апнеа-Хипопнеа индекс, настани/време	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Сет од целосна анализа. Почетните вредности се просечни, промените на почетните вредности во 32та недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) контрастните третмани во 32та недела се проценети разлики во третманот (95% CI). За процентот на пациенти кои изгубиле ≥ 5/> 10% телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Пост-почетните вредности кои недостасуваат се внесени користејќи го методот last observation carried forward (LOCF).

* p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=интервал на доверба. FPG=плазма гликемија на гладно. SD=стандардна девијација

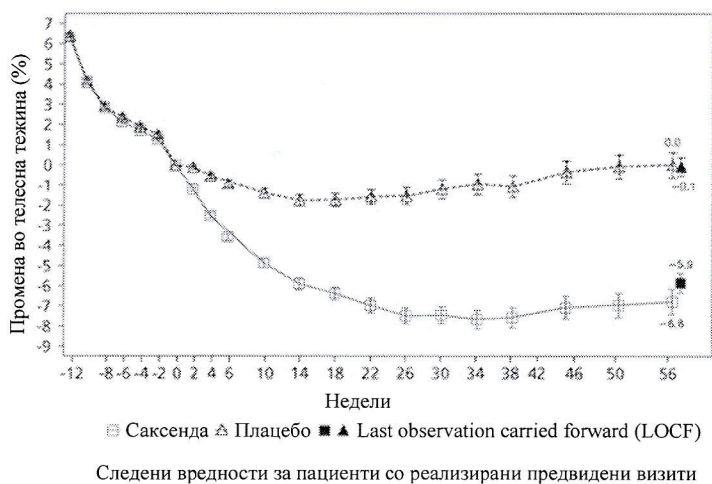
Табела 8 Испитување 4: Промени на почетната телесна тежина во 56тата недела

	Саксенда® (N=207)	Плацебо (N=206)	Саксенда® наспроти плацебо
Телесна тежина			
Почетна, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,3)	
Просечна промена во 56та недела, % (95% CI)	-6,3		-6,1** (-7,5; -4,6)



Просечна промена во 56та недела, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Процент од пациентите кои изгубиле $\geq 5\%$ телесна тежина во 56та недела, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Процент од пациентите кои изгубиле $> 10\%$ телесна тежина во 56та недела, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Сет од целосна анализа. Почетните вредности се просечни, промените на почетните вредности во 56тата недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) контрастните третмани во 56тата недела се проценети разлики во третманот. За процентот на пациенти кои губат $\geq 5\%$ / $> 10\%$ телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Пост-почетните вредности кои недостасуваат се внесени користејќи го методот last observation carried forward (LOCF). ** $p < 0,0001$. CI=интервал на доверба. FPG=плазма гликемија на гладно. SD=стандардна девијација



Слика 3 Промена во телесна тежина (%) од рандомизација (Недела 0) во тек на испитување 4

Пред недела 0 пациентите биле третирани само со ниско калорична исхрана и вежбање. Во недела 0 пациентите биле рандомизирани на третман со Саксенда® или со плацебо.

Имуногеност

Во согласност со потенцијално имуногените својства на протеинските и пептидните лекови, пациентите може да развијат антитела против liraglutide по третманот со liraglutide. Во клиничките испитувања, 2,5% од пациентите кои земаат liraglutide развиваат антитела против liraglutide. Создавањето на антитела не е поврзано со намалена ефикасност на liraglutide.

Кардиоваскуларна евалуација

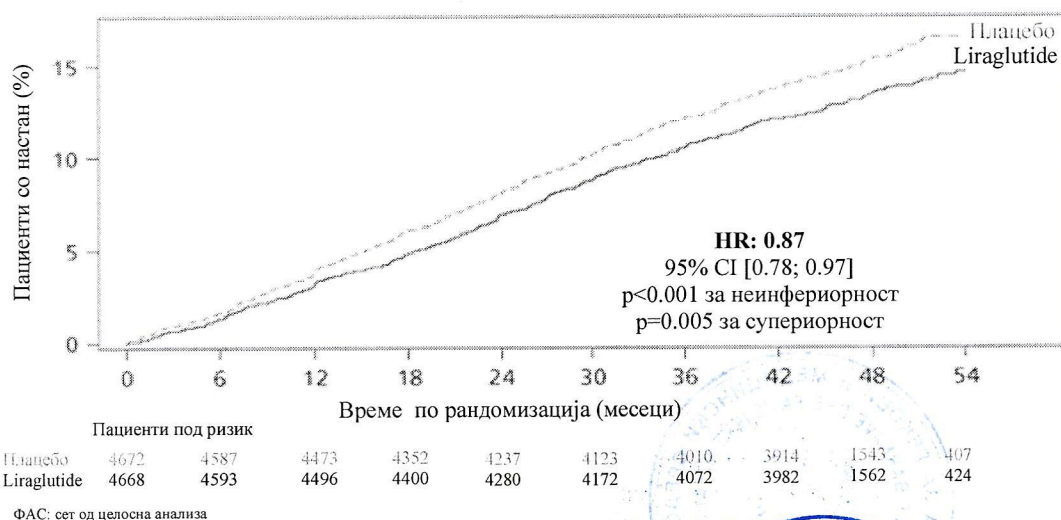
Големите несакани кардиоваскуларни настани (анг. Major adverse cardiovascular events, MACE) биле адјудиирани од страна на надворешна, независна група експерти и дефинирани како нефатален

инфаркт на миокардот, мозочен удар без фатален исход или кардиоваскуларна смрт. Во сите долги клинички испитувања со Саксенда[®], имало 6 MACE кај пациенти кои земале liraglutide и 10 MACE кај пациенти кои земале плацебо. Соодносот на ризик и 95% интервал на доверба (CI) е 0,33 [0,12; 0,90] за liraglutide наспроти плацебо. Во клиничките испитувања фаза 3 со liraglutide било опсервирано просечно зголемување на фреквенцијата на срцето од почетната од 2,5 отчукувања во минута (во клиничките испитувања се движи од 1,6 до 3,6 отчукувања во минута). Фреквенцијата на срцето достигнала највисоки вредности по околу 6 недели. Долготрајно клиничко влијание од ова просечно зголемување на фреквенцијата на срцето не било утврдено. Промената на фреквенцијата на срцето била реверзибилна по прекинување на liraglutide (погледнете го делот 4.4).

Во студијата LEADER (анг. The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) биле вклучени 9,340 пациенти со недоволно регулиран дијабетес тип 2. Мнозинството од нив имале етаблирана кардиоваскуларна болест. Пациентите биле распределени по случаен избор во група на пациенти кои земале дневна доза на liraglutide до 1,8 mg (4,668) или во група на пациенти кои земале плацебо (4,672), обете како надополнување на стандардната грижа.

Времетраењето на експозицијата било помеѓу 3,5 и 5 години. Просечната возраст била 64 години, а просечниот ВМI инесувал 32,5 kg/m². Просечната почетна вредност за HbA_{1c} била 8,7 и таа се подобрила по 3 години за 1,2% кај пациентите кои земале liraglutide и за 0,8% кај пациентите кои земале плацебо. Примарен краен исход бил времето од распределбата по случаен избор до првото настанување на каков било голем несакан кардиоваскуларен настан (MACE): кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокардот или мозочен удар без фатален исход.

Liraglutide значително ја намалил стапката на значајни несакани кардиоваскуларни настани (примарни крајни исходи, MACE настани) наспроти плацебо (3,41 наспроти 3,90 на 100 пациентови години опсервација во групите на пациенти кои земале liraglutide или плацебо, соодветно), со намалување на ризикот од 13%, сооднос на ризик 0,87, [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (погледнете ја сликата 4).



Слика 4: Каплан - Мејеров графикон на времето до првото MACE - ФАС популација

Педијатриска популација



Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултати од студии со Саксенда® кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација кои примаат терапија за обезност (погледнете го делот 4.2 за информација за педијатриска употреба).

Во двојна слепа студија во која се испитувале ефикасноста и безбедноста на Саксенда® наспроти плацебо за намалување на телесната тежина кај адолесцентни пациенти на возраст од 12 години и повеќе со обезност, лекот Саксенда® бил супериорен во однос на плацебо во намалувањето на телесната тежината [оценето како резултат од BMI стандардна девијација (анг. BMI Standard Deviation Score, BMI SDS)] по 56 недели од третманот (табела 9).

Поголем дел од пациентите постигнале $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ намалување на BMI со liraglutide отколку со плацебо, како и поголеми намалувања на просечниот BMI и телесната тежина (табела 9). По 26 недели следење без примена на лек, забележано е враќање на тежината со liraglutide наспроти плацебо (табела 9).

Табела 9 Испитување 4180: Промена во почетната телесна тежина и BMI во 56та недела и промена во BMI standard deviation score од 56та до 82та недела

	Саксенда® (N=125)	Плацебо (N=126)	Саксенда® наспроти плацебо
BMI standard deviation score (SDS)			
Почетна вредност, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Просечна промена во 56та недела (95% CI)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56та недела, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Просечна промена од 56та недела до 82 недела, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Телесна тежина			
Почетна вредност, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Просечна промена во 56та недела, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Просечна промена во 56та недела, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Почетна вредност, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Просечна промена во 56та недела, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)



Процент од пациентите со $\geq 5\%$			
намалување на почетната вредност на BMI во 56та недела, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Процент од пациентите со $\geq 10\%$			
намалување на почетната вредност на BMI во 56та недела, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Сет од целосна анализа. Почетните вредности за BMI SDS, телесна тежина и BMI се просечни, промените на почетните вредности во 56та недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) и контрастните третмани во 56та недела се проценета разлика во третманот. За BMI SDS, вредностите во 56тата недела се просечни, промените од 56та недела до 82 недела се проценети просечни вредности (со метод на најмали квадрати) и контрастните третмани во 82 недела се проценети разлики во третманот. За процентот на пациенти кои изгубиле $\geq 5/\geq 10\%$ телесна тежина, прикажан е проценетиот однос на шансите. Опсервациите кои недостасувале биле добиени од групата на плацебо врз основа на пристап на скок до референтна повеќекратна ($\times 100$) импутација (анг. jump to reference multiple imputation).

* $p < 0,01$. ** $p < 0,0001$. CI=интервал на доверба. SD=стандардна девијација.

Врз основа на толеранцијата на лекот, 103 пациенти (82,4%) ја зголемиле дозата и останале на доза од 3,0 mg, 11 пациенти (8,8%) ја зголемиле дозата и останале на доза од 2,4 mg, 4 пациенти (3,2%) ја зголемиле дозата и останале на доза од 1,8 mg, 4 пациенти (3,2%) ја зголемиле дозата и останале на доза од 1,2 mg и 3 пациенти (2,4%) останале на доза од 0,6 mg.

Не биле опсервирани ефекти врз растот или развојот во пубертет по 56 недели од третманот.

Била спроведена 52-неделна (16-недели двојно-слепа и 36 недели отворена) студија за проценка на ефикасноста и безбедноста на Саксенда® кај педијатриски пациенти со Прадер-Вили синдром и обезност. Студијата вклучила 32 пациенти помеѓу 12 до < 18 години (група А) и 24 пациенти помеѓу 6 до < 12 години (група Б). Пациентите биле рандомизирани да примаат Саксенда® или плацебо во однос 2:1. Пациентите со телесна тежина помала од 45 kg започнале со зголемување на дозата од помала доза; 0,3 mg наместо 0,6 mg и била зголемена до максимална доза од 2,4 mg.

Проценетите разлики во третманот за средните вредности на BMI SDS во 16тата недела (група А: -0.20 vs -0.13, група Б: -0.50 vs -0.44) и 52та недела (група А: -0.31 vs -0.17, група Б: -0.73 vs -0.67) биле слични кај Саксенда® и плацебо.

Во оваа студија не биле забележани дополнителни безбедносни проблеми.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата на liraglutide по поткожна администрација е бавна и ја постигнува максималната концентрација по приближно 11 часа од дозирањето. Просечната стабилна состојба на концентрација на liraglutide (AUC_{0-24}) достигна приближно 31 $\mu\text{g}/\text{L}$ кај obese пациенти (BMI 30-40 kg/m^2) по администрација на доза од 3 mg liraglutide. Изложеноста на liraglutide се зголемувала пропорционално со дозата. Апсолутната биорасположивост на liraglutide по поткожна администрација е приближно 55%.



Дистрибуција

Просечниот привиден волумен на дистрибуција по поткожна администрација е 20-25 L (за човек кој приближно тежи 100 kg). Liraglutide значително се врзува за плазма протеините (>98%).

Биотрансформација

Во тек на 24 часа по администрација на единечна радиоактивно-означена [³H]-liraglutide доза кај здрави субјекти, голем дел во плазмата бил интактен liraglutide. Биле детектирани два помали плазматски метаболити ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ од целокупната радиоактивно експонирана плазма).

Елиминација

Liraglutide се метаболизира ендогено на сличен начин како и големите протеини без специфичен орган како главен пат на елиминација. По радиоактивно-означена [³H]-liraglutide доза, не бил детектиран интактен liraglutide во урината или фецесот. Само минорен дел од администрираната радиоактивност бил елиминиран како liraglutide-метаболити преку урината или фецесот (6% и 5% соодветно). Радиоактивноста од урината и фецесот била главно екскретирана во тек на првите 6 - 8 дена и кореспондирала на три минорни метаболити, соодветно.

Просечниот клиренс по поткожна администрација на единечна доза liraglutide е приближно 0,9-1,4 L/h со полуживот на елиминација од приближно 13 часа.

Посебна група на пациенти

Возрасни

Возраста нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на liraglutide, базирано врз резултатите од фармакокинетската студија направена на натхранети или обезни пациенти (18 до 82 години). Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините.

Пол

Базирано врз резултатите од фармакокинетската студија, жените имаат 24% помало прилагодување на клиренсот на liraglutide во зависност од телесната тежината споредено со мажите. Не е потребно прилагодување на дозата согласно полот.

Етничко потекло

Етничкото потекло нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на liraglutide, базирано на резултати од популациони фармакокинетички анализи во кои биле вклучени групи на натхранети и обезни пациенти од бела раса, црна раса, азијати и латино/нелатино.

Телесна тежина

Експозицијата на liraglutide се намалува со зголемување на почетната телесна тежина. Дневна доза на liraglutide од 3,0 mg обезбедува соодветна системска експозиција во опсег на телесната тежина од 60-234 kg утврдено како одговор на изложеноста во клиничките испитувања. Експозицијата на liraglutide не е испитувана кај пациенти со телесна тежина >234 kg.

Хепатално нарушување



Фармакокинетиката на liraglutide била утврдена кај пациенти со различен степен на хепатално нарушување во студија со со единечна доза (0,75 mg). Изложеноста на liraglutide била намалена за 13-23% кај пациентите со лесно до умерено хепатално нарушување, споредено со здрави субјекти. Изложувањето било значително пониско (44%) кај пациентите со тешко хепатално нарушување (Child Pugh вредност >9).

Бубрежно нарушување

Експозицијата на liraglutide била намалена кај индивидуи со бубрежно нарушување споредено со индивидуи со нормална ренална функција, во студија со единечна доза (0,75 mg). Изложеноста на liraglutide била намалена за 33%, 14%, 27% и 26%, соодветно, кај пациенти со лесно нарушување (креатинин клиренс, CrCl 50-80 ml/min), умерено (CrCl 30-50 ml/min) и тешко (CrCl <30 ml/min) бубрежно нарушување и краен стадиум на ренална болест при што е неопходна дијализа.

Педијатриска популација

Фармакокинетските својства за liraglutide 3,0 mg биле оценети во клиничките студии за адолесцентни пациенти со обезност на возраст од 12 до помалку од 18 години (134 пациенти, телесна тежина 62-178 kg). Изложеноста на liraglutide кај адолесцентите (возраст од 12 до помалку од 18 години) била слична на онаа кај возрасни пациенти со обезност.

Фармакокинетските својства биле оценети и во клиничка фармаколошка студија кај педијатриска популација со обезност на возраст од 7-11 години (13 пациенти, телесна тежина 54-87 kg), соодветно.

Било забележано дека изложеноста поврзана со 3,0 mg liraglutide е споредлива помеѓу децата на возраст од 7 до 11 години, адолесцентите и возрасни пациенти со обезност, после корекција на телесната тежина.

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Предклиничките податоци не откриваат посебни штетни дејства врз луѓето базирано на конвенционални студии за безбедност во фармакологијата, токсичност од повторени дози или генотоксичност.

Несмртоносни тироидни С-клеточни тумори биле забележани при двегодишни студии за канцерогеност кај стаорци и глувци. Кај стаорците не било забележано ниво на незабележано несакано дејство (NOAEL – no observed adverse effect level). Овие тумори не биле забележани кај мајмуни третирани во период од 20 месеци. Овие откритија кај глодарите се предизвикани од не-генотоксични, специфични GLP-1 рецептор-посредувачки механизми, кон кои глодарите се особено чувствителни. Релевантноста за човечките организми можно е да е особено ниска, но сепак не може комплетно да се исклучи. Други тумори поврзани со третманот не се откриени.

Студиите врз животни не индицирале директен штетен ефект врз фертилноста, но благо била покачена раната ембрионална смрт при примена на највисоки дози. Третманот со liraglutide во текот на средниот гестациски период предизвикал намалување на тежината на мајката и на растот на фетусот со нејасни ефекти на ребрата кај стаорците и скелетни варијации кај зајците. Неонаталниот раст кај стаорците бил намален кога биле експонирани на liraglutide, и продолжил и во пост-лактицискиот период во групата што примала високи дози на liraglutide. Не е познато дали редуцираниот раст на младенчињата се должи на намалениот внес на мајчино млеко поради

директниот ефект на GLP-1 или на намалената продукција на мајчино млеко поради намален внес на калории.

Кај младите стаорци, liraglutide предизвикал одложено сексуално созревање и кај мажјаците и кај жените при клинички релевантни изложености на лекот. Овие одложувања немале влијание врз плодноста и репродуктивниот капацитет на кој било пол или на способноста на женките да ја одржат бременоста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СОСТОЈКИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Динатриум фосфат дихидрат
Пропилен гликол
Фенол
Хлороводородна киселина (за прилагодување на рН)
Натриум хидроксид (за прилагодување на рН)
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Супстанциите додадени на Саксенда® можно е да предизвикаат деградација на liraglutide. Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење

30 месеци

По првата употреба: 1 месец

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).
Да не се замрзнува.
Да се чува подалеку од делот за смрзнување.

После првата употреба: Да се чува на температура под 30°C или во фрижидер (2°C - 8°C). Да се чува капачето на пенкалото со цел да се заштити од светлина

6.5 Природа и состав на контејнерот

Патрон (стакло тип 1) со гумен клип (бромобутил) и ламинирано гумено платно (бромобутил/полиизопрен) содржан во претходно наполнето мултидозно пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен, полиацетал, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Секое пенкало содржи 3 ml раствор, со кое може да се испорачаат дози од 0,6 mg; 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg и 3,0 mg.

Големина на пакувања од 1, 3 или 5 претходно наполнети пенкала за инјектирање.



Можно е сите пакувања да не се достапни на пазарот.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и друго ракување

Саксенда® не треба да се употребува ако растворот не е бистар и безбоен или речиси безбоен.

Саксенда® не треба да се употребува ако била замрзната.

Пенкалото е изработено за да се користи со НовоФаин® или НовоТвист® игли за една употреба со должина до 8mm и тенки 32G.

Иглите за инјектирање не се вклучени во пакувањето.

Пациентот треба да се советува за начинот на отстранување на употребените игли и да го чува пенкалото без игла на него. Ова спречува контаминација, инфекција и истекување. Тоа исто така овозможува сигурност дека направеното дозирање е точно.

Било кој медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
ул. „Никола Кљусев“ бр.11
1000 Скопје
РС Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-10710/2 од 06.02.2025 година

9. ДАТУМ НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

09.03.2020 година - прва авторизација
06.02.2025 година - обнова на авторизација

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025

