

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

САКСЕНДА® (SAXENDA®)

Склад:

діюча речовина: ліраглутид;

1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*;

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

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції рН); натрію гідроксид (для корекції рН); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий та безбарвний або майже безбарвний ізотонічний розчин; рН=8,15.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10В J02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ліраглутид є ацильованим аналогом ГПП-1 з послідовністю амінокислот на 97 % гомологічною ендogenousму людському ГПП-1, що зв'язується з ГПП-1-рецепторами та активує їх.

ГПП-1 є фізіологічним регулятором апетиту та споживання їжі, але точний механізм його дії повністю не встановлений. У дослідженнях на тваринах периферійне введення ліраглутиду призвело до його накопичення в специфічних ділянках мозку, що відповідають за регуляцію апетиту, де ліраглутид завдяки специфічній активації рецептора ГПП-1Р підвищував відчуття насичення і знижував сигнали голоду, що сприяло зниженню маси тіла.

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

Фармакодинамічні ефекти

Зниження маси тіла відбувається завдяки переважній втраті вісцерального жиру порівняно з підшкірним. Ліраглутид регулює апетит, підсилюючи відчуття ситості та наповненості шлунка, знижуючи при цьому відчуття голоду, та призводить до зниження споживання їжі. Ліраглутид не збільшує енерговитрати порівняно з плацебо.

Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну та зменшує надмірно високу секрецію глюкагону залежно від рівня глюкози, що призводить до зниження глюкози натще та після вживання їжі.

У пацієнтів з переддіабетом та цукровим діабетом ефект зниження рівня глюкози більш виражений, порівняно з пацієнтами з нормоглікемією. Клінічні випробування свідчать, що ліраглутид покращує та підтримує функцію бета-клітин відповідно до НОМА-В та співвідношення проінсулін/інсулін.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічна ефективність та безпека ліраглутиду при застосуванні для зниження маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю були вивчені у чотирьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях фази 3 за участі 5358 пацієнтів.

Дослідження 1 (SCALE Ожиріння та переддіабет – 1839):

Всього 3731 пацієнт із ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²) або з надмірною масою тіла (ІМТ ≥ 27 кг/м²), який страждає на дисліпідемію та/або гіпертензію, були стратифіковані за допомогою скринінгу відповідно до статусу переддіабету та початкового рівня ІМТ (≥ 30 кг/м² або < 30 кг/м²). Всі пацієнти (3731) були рандомізовані за тривалістю лікування 56 тижнів, а 2254 пацієнти, які страждали на переддіабет, при скринінгу були рандомізовані на 160 тижнів лікування. Обидва періоди лікування супроводжувались 12-тижневим періодом спостереження за групами препарат/плацебо. Корекція способу життя у вигляді дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю була базовою терапією для всіх пацієнтів.

56-тижнєве дослідження 1 показало втрату маси тіла у всіх (3731) рандомізованих пацієнтів (2590 пацієнтів завершили курс лікування). 160-тижнєве дослідження 1 показало час до розвитку цукрового діабету 2 типу у 2254 рандомізованих пацієнтів, хворих на переддіабет (1128 пацієнтів завершили курс лікування).

Дослідження 2 (SCALE Діабет – 1922):

Дослідження тривалістю 56 тижнів, у якому оцінювали втрату маси тіла у 846 рандомізованих пацієнтів із ожирінням та надмірною масою тіла (628 пацієнтів завершили курс лікування), які мали недостатньо контрольований цукровий діабет 2 типу (HbA_{1c} в діапазоні 7–10 %). Основним методом лікування на початку дослідження була або дієта, або збільшена фізична активність, або застосування окремих лікарських засобів, таких як метформін, сульфонілсечовина та глітазон, або їх комбінацій.

Дослідження 3 (SCALE Апноє під час сну – 3970):

Дослідження тривалістю 32 тижні, в якому оцінювали ступінь тяжкості апноє під час сну та зниження маси тіла у 359 рандомізованих пацієнтів (276 пацієнтів завершили курс лікування), які страждали на ожиріння та середній або тяжкий ступінь обструктивного апноє під час сну.

Дослідження 4 (SCALE Підтримуюче лікування - 1923):

Дослідження тривалістю 56 тижнів, в якому оцінювали підтримуюче лікування після втрати маси тіла ≥ 5 %, спричиненої дієтою зі зниженою калорійністю у 422 рандомізованих пацієнтів із ожирінням та надмірною масою тіла (305 пацієнтів завершили курс лікування), які страждали на гіпертензію чи дисліпідемію.

Маса тіла

При застосуванні ліраглутиду було досягнуто зниження маси тіла порівняно з плацебо у пацієнтів із ожирінням та надмірною масою тіла у всіх досліджуваних групах. У більшості пацієнтів втрата маси тіла досягала ≥ 5 % та > 10 % при застосуванні ліраглутиду порівняно з плацебо. Протягом 160 тижнів дослідження 1 переважна втрата маси тіла відбулася в перший рік терапії і тривала протягом всіх 160 тижнів.

- У дослідженні 1 середня втрата маси тіла на 56-му тижні становила 8,0 % (8,4 кг) при застосуванні ліраглутиду та 2,6 % (2,8 кг) при застосуванні плацебо (розрахункова різниця при лікуванні (РРЛ) (середня втрата у процентах): -5,4 [95 % ДІ -5,8; -5,0], $p < 0,0001$, РРЛ (середня втрата у кілограмах): -5,6 [95 % ДІ -6,0; -5,1], $p < 0,0001$). Частина пацієнтів, які втратили 5 % та 10 % маси тіла на 56-му тижні, становила 63,5 % та 32,8 % відповідно при застосуванні ліраглутиду проти 26,6 % та 10,1 % відповідно при застосуванні плацебо (коефіцієнт вірогідності (втрати ≥ 5 % маси тіла): 4,8 [95 % ДІ 4,1; 5,6], $p < 0,0001$, коефіцієнт вірогідності (втрати > 10 % маси тіла): 4,3 [95 % ДІ 3,5; 5,3] $p < 0,0001$).
- У дослідженні 1 середня втрата маси тіла на 160-му тижні становила 6,2 % (6,5 кг) при застосуванні ліраглутиду та 1,8 % (2,0 кг) при застосуванні плацебо РРЛ (середня втрата у процентах): -4,3 [95 % ДІ -4,9; -3,7], $p < 0,0001$, РРЛ (середня втрата у кілограмах): -4,6 [95 % ДІ -5,3; -3,9], $p < 0,0001$). Частина пацієнтів, які втратили 5 % та 10 % маси тіла на 160-му тижні, становила 49,6 % та 24,4 % відповідно при

застосуванні ліраглутиду проти 23,4 % та 9,5 % відповідно при застосуванні плацебо (коефіцієнт вірогідності (втрати ≥ 5 % маси тіла): 3,2 [95 % ДІ 2,6; 3,9], $p < 0,0001$, коефіцієнт вірогідності (втрати > 10 % маси тіла): 3,1 [95 % ДІ 2,3; 4,1] $p < 0,0001$).

- У дослідженні 2 середня втрата маси тіла на 56-му тижні становила 5,9 % (6,2 кг) при застосуванні ліраглутиду та 2,0 % (2,2 кг) при застосуванні плацебо РРЛ (середня втрата у процентах): -4,0 [95 % ДІ -4,8; -3,1], $p < 0,0001$), РРЛ (середня втрата у кілограмах): -4,1 [95 % ДІ -5,0; -3,1], $p < 0,0001$). Частина пацієнтів, які втратили 5 % та 10 % маси тіла на 56-му тижні, становила 49,8 % та 22,9 % відповідно при застосуванні ліраглутиду проти 13,5 % та 4,2 % відповідно при застосуванні плацебо (коефіцієнт вірогідності (втрати ≥ 5 % маси тіла): 6,4 [95 % ДІ 4,1; 10,0], $p < 0,0001$, коефіцієнт вірогідності (втрати > 10 % маси тіла): 6,8 [95 % ДІ 3,4; 13,8] $p < 0,0001$).
- У дослідженні 3 середня втрата маси тіла на 32-му тижні становила 5,7 % (6,8 кг) при застосуванні ліраглутиду та 1,6 % (1,8 кг) при застосуванні плацебо РРЛ (середня втрата у процентах): -4,2 [95 % ДІ -5,2; -3,1], $p < 0,0001$), РРЛ (середня втрата у кілограмах): -4,9 [95 % ДІ -6,2; -3,7], $p < 0,0001$). Частина пацієнтів, які втратили 5 % маси тіла на 32-му тижні, становила 46,4 % при застосуванні ліраглутиду проти 18,1 % відповідно при застосуванні плацебо (оцінене співвідношення шансів: 3,9 [95 % ДІ 2,4; 6,4], $p < 0,0001$).
- У дослідженні 4 більшість пацієнтів підтримували масу тіла, досягнуту на початку лікування ліраглутидом порівняно з плацебо (81,4 % та 48,9 % відповідно). Середня втрата маси тіла на 56-му тижні становила 6,3 % (6,0 кг) при застосуванні ліраглутиду та 0,2 % (0,2 кг) при застосуванні плацебо (РРЛ (середня втрата у процентах): -6,1 [95 % ДІ -7,5; -4,6], $p < 0,0001$), РРЛ (середня втрата у кілограмах): -5,9 [95 % ДІ -7,3; -4,4], $p < 0,0001$). Частина пацієнтів, які втратили 5 % та 10 % маси тіла на 56-му тижні, становила 50,7 % та 27,4 % відповідно при застосуванні ліраглутиду проти 21,3 % та 6,8 % відповідно при застосуванні плацебо (коефіцієнт вірогідності (втрати ≥ 5 % маси тіла): 3,8 [95 % ДІ 2,4; 6,0], $p < 0,0001$, коефіцієнт вірогідності (втрати > 10 % маси тіла): 5,1 [95 % ДІ 2,7; 9,7] $p < 0,0001$).

Дані щодо втрати маси тіла, терміну лікування та кумулятивного розподілу зміни маси тіла (%) представлені на рисунках 1, 2 і 3.

Втрата маси тіла через 12 тижнів при лікуванні ліраглутидом (3,0 мг)

Після 12 тижнів застосування ліраглутиду зареєстровано втрату маси тіла ≥ 5 % (4 тижні - ескалація дози та 12 тижнів - лікувальна доза) у 67,5 % пацієнтів у дослідженні 1 тривалістю 56 тижнів. У дослідженні 2 50,4 % пацієнтів досягли втрати маси тіла ≥ 5 %, через 12 тижнів. Після застосування ліраглутиду протягом року у 86,2 % пацієнтів зниження маси тіла становило ≥ 5 %, а у 51 % пацієнтів – ≥ 10 %. Середня втрата маси тіла у пацієнтів, які застосовували ліраглутид протягом року, становила 11,2 % від їх початкової маси тіла (9,7 % для чоловіків і 11,6 % для жінок). Частка пацієнтів, які досягли втрати маси тіла після 12 тижнів терапії < 5 % та які після року застосування ліраглутиду не досягли втрати маси тіла ≥ 10 %, становила 93,4 %.

Контроль глікемії

Лікування ліраглутидом значно покращило показники глікемії у пацієнтів з нормоглікемією, переддіабетом та цукровим діабетом 2 типу. У 56-тижневій частині дослідження 1 цукровий діабет 2 типу розвинувся у меншій кількості пацієнтів, які отримували ліраглутид, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (0,2 % проти 1,1 % відповідно). У більшості пацієнтів з переддіабетом на початку лікування спостерігався зворотний розвиток даного захворювання після застосування ліраглутиду порівняно з плацебо (69,2 % проти 32,7 % відповідно). Порівнюючи з початковим значенням HbA_{1c} , у 5,6 % пацієнтів, які застосовували ліраглутид, спостерігалось зниження середнього значення HbA_{1c} на 56-му тижні на -0,3 % проти -0,1 % пацієнтів, які застосовували плацебо (РРЛ: -0,23 [95 % ДІ -0,25; -0,21], $p < 0,0001$). Порівнюючи з початковим рівнем глюкози в плазмі натще (ГПН) 5,3 ммоль/л у пацієнтів, які

застосовували ліраглутид, спостерігалось зниження ГПН в середньому на -0,4 ммоль/л проти -0,01 ммоль/л у пацієнтів, які застосовували плацебо на 56-му тижні (РРЛ: -0,38 [95 % ДІ - 0,42; -0,35], $p < 0,0001$).

Показником первинної ефективності 160-тижневої частини дослідження 1 було відношення кількості пацієнтів, у яких виник цукровий діабет 2 типу, до періоду проявлення. На 160-му тижні дослідження у 3 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Саксенда[®], і в 11 % пацієнтів, які отримували плацебо, діагностували цукровий діабет 2 типу. Приблизний період розвитку цукрового діабету 2 типу у пацієнтів, які отримували ліраглутид 3 мг, був у 2,7 раза довший (95 % ДІ [1,9; 3,9]), а коефіцієнт ризику розвитку цукрового діабету 2 типу становив 0,2 для ліраглутиду порівняно з плацебо. Порівнюючи з початковим значенням HbA_{1c}, у 5,8 % пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та у 5,7 % пацієнтів, які застосовували плацебо, спостерігалось зниження значення HbA_{1c} на 160-му тижні в середньому на 0,4 % та 0,1 % відповідно (РРЛ: -0,21 [95 % ДІ -0,24; -0,18], $p < 0,0001$). Порівнюючи з початковим значенням ГПН (5,5 ммоль/л), у пацієнтів, які застосовували ліраглутид, спостерігалось зниження ГПН в середньому на 0,4 ммоль/л проти 0,04 ммоль/л у пацієнтів, які застосовували плацебо на 160-му тижні (РРЛ: -0,4 [95 % ДІ -0,5; -0,4], $p < 0,0001$). У дослідженні 2, порівнюючи з початковим значенням HbA_{1c}, у 7,9 % пацієнтів, які застосовували ліраглутид, спостерігалось зниження середнього значення HbA_{1c} на 56-му тижні на 1,3 % проти 0,4 % пацієнтів, які застосовували плацебо (РРЛ: -0,9 [95 % ДІ -1,1; -0,8], $p < 0,0001$). Порівнюючи з початковим значенням ГПН 8,8 ммоль/л для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 8,6 ммоль/л для пацієнтів, які застосовували плацебо, у пацієнтів, які застосовували ліраглутид, спостерігалось зниження ГПН в середньому на 1,9 ммоль/л проти 0,1 ммоль/л у пацієнтів, які застосовували плацебо на 56-му тижні (РРЛ: -1,8 [95 % ДІ -2,1; -1,4], $p < 0,0001$).

Кардіометаболічні фактори ризику

Лікування ліраглутидом значно покращило показники систолічного артеріального тиску, також спостерігалось зменшення окружності талії порівняно з плацебо. У дослідженні 1 початкове значення систолічного артеріального тиску становило 123,00 мм рт. ст., на 56-му тижні спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску в середньому на 4,3 мм рт. ст., та на 1,5 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -2,8 [95 % ДІ -3,6; -2,1], $p < 0,0001$). Початкове значення діастолічного артеріального тиску становило 78,7 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 78,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні спостерігалось зниження діастолічного артеріального тиску на -2,7 мм рт. ст. та 1,8 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -0,9 [95 % ДІ -1,4; -0,4], $p < 0,05$). Початкове значення окружності талії становило 115,0 см для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 114,5 см для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні спостерігалось зменшення окружності талії на -8,2 см та на -4,0 см у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -4,2 [95 % ДІ -4,7; -3,7], $p < 0,0001$). У дослідженні 1 початкове значення систолічного артеріального тиску становило 124,8 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 125,0 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 160-му тижні спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску на -3,2 мм рт. ст., та на -0,4 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -2,8 [95 % ДІ -3,8; -1,8], $p < 0,0001$). Початкове значення діастолічного артеріального тиску становило 79,4 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 79,8 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 160-му тижні спостерігалось зниження діастолічного артеріального тиску на 2,4 мм рт. ст. та -1,7 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -0,6 [95 % ДІ -1,3; -0,1]). Початкове значення окружності талії становило 116,6 см для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 116,7 см для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 160-му тижні спостерігалось зменшення окружності талії на 6,9 см та на 3,4 см у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -3,5 [95 % ДІ -4,2; -2,8], $p < 0,0001$). У дослідженні 2 початкове

значення систолічного артеріального тиску становило 128,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 129,2 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску на 3,0 мм рт. ст. та на 0,4 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -2,6 [95 % ДІ -4,6; -0,6], $p < 0,0001$). Початкове значення діастолічного артеріального тиску становило 79 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 79,3 мм рт. ст. для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні спостерігалось зниження діастолічного артеріального тиску на 1,0 мм рт. ст. та 0,6 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -0,4 [95 % ДІ -1,7; -1,0], $p = 0,5918$). Початкове значення окружності талії становило 118,1 см для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 117,3 см для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні спостерігалось зменшення окружності талії на 6,0 см та на 2,8 см у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (РРЛ: -3,2 [95 % ДІ -4,2; -2,2], $p < 0,0001$).

Індекс апное-гіпноє (ІАГ)

При застосуванні ліраглутиду спостерігалось значне зниження тяжкості обструктивного апное під час сну порівняно з плацебо, яке було оцінене за допомогою зменшення порівняно з плацебо (12,2 події/година для ліраглутиду проти 6,1 події/година для плацебо (РРЛ: -6,1 [95 % ДІ -11,0; -1,2], $p < 0,05$).

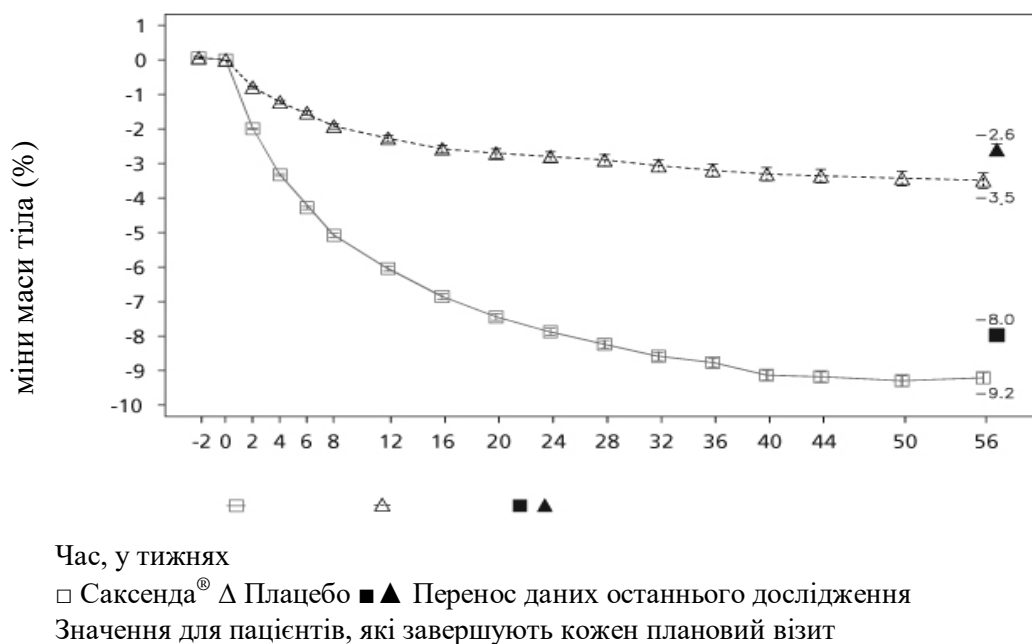


Рисунок 1. Зміна маси тіла (%) від початкового показника за часом у дослідженні 1 (0–56 тижнів)

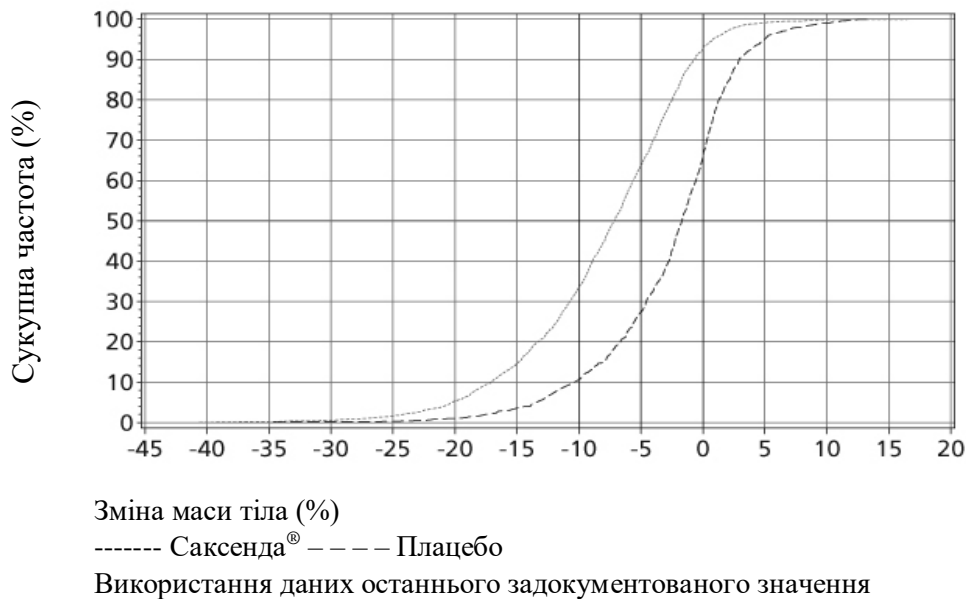


Рисунок 2. Кумулятивний розподіл зміни маси тіла (%) після 56 тижнів лікування у дослідженні 1

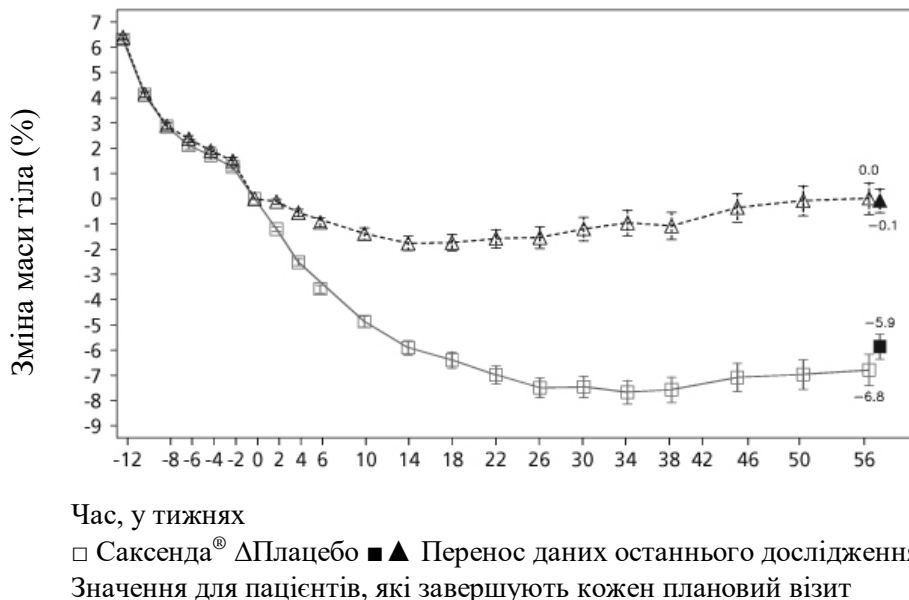


Рисунок 3. Зміна рандомізації (тиждень 0) в масі тіла (%) за часом у дослідженні 4

До тижня 0 пацієнти знаходилися лише на дієті зі зниженою калорійністю, також для них було збільшено фізичну активність. На тижні 0 пацієнти рандомізовано отримували або лікарський засіб Саксенда®, або плацебо.

Імуногенність

Враховуючи потенційні імуногенні властивості лікарських засобів, що містять білки або пептиди, можна передбачити, що в пацієнтів можуть утворитися антитіла до ліраглутиду після застосування лікарського засобу Саксенда®. Під час клінічних досліджень у 2,5 % пацієнтів, які отримували ліраглутид, утворювались антитіла до ліраглутиду. Утворення антитіл не призводило до зниження ефективності ліраглутиду.

Вплив на серцево-судинну систему

Основні серйозні несприятливі серцево-судинні явища (МАСЕ), які були визначені зовнішньою незалежною експертною групою: нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, летальний випадок через серцево-судинну патологію. В усіх тривалих клінічних

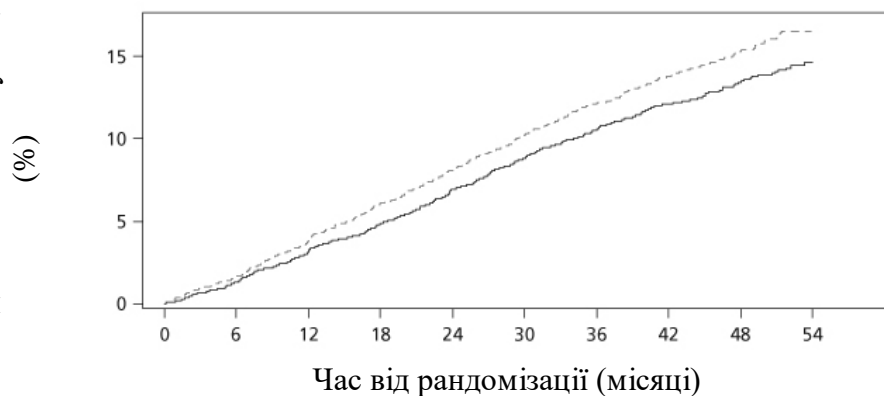
дослідженнях лікарського засобу Саксенда® було зареєстровано 6 МАСЕ у пацієнтів, які отримували ліраглутид, та 10 МАСЕ у пацієнтів, які отримували плацебо. Відношення ризиків та ДІ 95 % при порівнянні лікарського засобу Саксенда® та плацебо становило 0,33 [0,12; 0,90].

У клінічних дослідженнях 3-ї фази спостерігалось незначне підвищення частоти серцевих скорочень на 2,5 удара за хвилину (від 1,6 до 3,6 удара за хвилину в окремих дослідженнях). Максимальне збільшення частоти серцевих скорочень спостерігалось приблизно після 6 тижнів терапії. Тривалий клінічний вплив збільшення частоти серцевих скорочень не встановлений. Це збільшення було зворотним та зникало після припинення терапії ліраглутидом (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні LEADER® брали участь 9340 пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу. Переважна кількість із них страждали на серцево-судинні захворювання. Пацієнтів рандомізовано розподіляли для застосування ліраглутиду у добовій дозі до 1,8 мг (4668) та плацебо (4672) щодо надання стандартної медичної допомоги в обох групах рандомізації.

Тривалість терапії становила від 3,5 до 5 років. Середній вік пацієнтів становив 64 роки, середній ІМТ – 32,5 кг/м². Середнє значення початкового рівня HbA_{1c} становило 8,7 і покращилося через 3 роки на 1,2 % у пацієнтів, яким був призначений ліраглутид, та на 0,8 % у пацієнтів, яким було призначено плацебо. Первинною кінцевою точкою ефективності був час від рандомізації до першого виникнення будь-яких основних МАСЕ: нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту, летального випадку через серцево-судинну патологію. Ліраглутид значно знизив частоту виникнення основних несприятливих серцево-судинних явищ (події первинної кінцевої точки, МАСЕ) порівняно з плацебо (3,41 проти 3,90 на 100 пацієнто-років у групах ліраглутиду та плацебо відповідно), зменшивши ризик на 13 %, HR 0,87, [0,78; 0,97] [95 % ДІ] (p = 0,005) (див. Рисунок 4).

Випадки виникнення у пацієнтів



----- плацебо
 ————— ліраглутид

HR: 0,87
 95 % ДІ 0,78; 0,97;
 p<0,001
 (ефективність вища, ніж у препарату порівняння);
 p=0,005
 (ефективність така ж, як у препарату порівняння)

Пацієнтів у групі ризику

Плацебо	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Ліраглутид	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
FAS: Повний набір аналізів										

Рисунок 4. Графік часу Каплана-Майєра на початку дослідження МАСЕ – FAS популяції

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання подавати результати досліджень застосування лікарського засобу Саксенда® в одній або декількох підгрупах

дитячого населення при лікуванні ожиріння та при лікуванні синдрому Прадера-Віллі (див. Розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Абсорбція ліраглутиду після підшкірного введення відбувається повільно, максимальна концентрація досягається через 11 годин після введення. У пацієнтів, які страждають на ожиріння (ІМТ 30-40 кг/м²), після введення 3 мг ліраглутиду його середня рівноважна концентрація (AUC_{v24}) досягала приблизно 31 нмоль/л. Експозиція ліраглутиду збільшувалася пропорційно дозі. Абсолютна біодоступність ліраглутиду після підшкірного введення становить приблизно 55 %.

Розподіл

Середній видимий об'єм розподілу після підшкірного введення становить 20–25 л (для людини з масою тіла приблизно 100 кг). Ліраглутид зв'язується переважно з білками плазми крові (>98 %).

Метаболізм

Протягом 24 годин після введення разової дози [³H]-ліраглутиду здоровим добровольцям основним компонентом у плазмі крові був незмінений ліраглутид. У плазмі крові були виявлені в незначній кількості два метаболіти ($\leq 9\%$ і $\leq 5\%$ від загального рівня радіоактивності у плазмі крові).

Виведення

Ліраглутид ендogenous метаболізується, як і всі великі білки, без участі специфічного органу як основного шляху елімінації. Після введення дози [³H]-ліраглутиду в сечі і калі не було виявлено незміненого ліраглутиду. Тільки невелика частка введеної радіоактивності у вигляді метаболітів ліраглутиду виводилась нирками та через кишечник (6 % і 5 % відповідно). Радіоактивні речовини виводяться нирками або через кишечник в основному протягом перших 6 – 8 діб у вигляді трьох метаболітів. Після одноразового підшкірного введення ліраглутиду середнє значення кліренсу становить приблизно 0,9-1,4 л/годину, період напіввиведення – приблизно 13 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

На підставі даних фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів віком від 18 до 82 років з надмірною масою тіла чи ожирінням був зроблений висновок, що вік не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику ліраглутиду. Тому немає необхідності в коригуванні дози відносно віку.

Стать

Дані фармакокінетичного аналізу показали, що у жінок спостерігається на 24 % нижчий кліренс ліраглутиду порівняно з чоловіками. На підставі цих даних можна зробити висновок, що корекція дози відносно статі не потрібна.

Етнічне походження

На підставі даних фармакокінетичного аналізу групи пацієнтів європеїдної, монголоїдної, латиноамериканської і негроїдної рас з надмірною масою тіла чи ожирінням був зроблений висновок, що етнічне походження не виявляє будь-якого істотного клінічного впливу на фармакокінетику ліраглутиду.

Маса тіла

Експозиція ліраглутиду зменшується зі збільшенням початкової маси тіла. Як показали дослідження, добова доза ліраглутиду 3,0 мг забезпечує нормальний системний вплив на організм пацієнта з масою тіла 60-234 кг. Експозиція ліраглутиду у пацієнтів з масою тіла більше 234 кг не вивчалась.

Порушення функції печінки

Фармакокінетику ліраглутиду досліджували у пацієнтів із різним ступенем порушень функції печінки у процесі дослідження із застосуванням одноразової дози (0,75 мг). Було показано, що у пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки експозиція

ліраглутиду знижувалася на 13-23 % порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (>9 балів за класифікацією Чайлда – П'ю) експозиція була значно нижча (на 44 %).

Порушення функції нирок

Експозиція ліраглутиду була знижена у пацієнтів з порушеннями функції нирок порівняно з особами з нормальною функцією нирок у процесі дослідження із застосуванням одноразової дози (0,75 мг). У пацієнтів з легкими порушеннями (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) експозиція знижувалася на 33 %, з порушеннями помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30 – 50 мл/хв) – на 14 %, з тяжкими порушеннями (кліренс креатиніну <30 мл/хв) – на 27 %, а на кінцевих стадіях захворювань нирок, що вимагають проведення діалізу, – на 26 %.

Діти

У клінічних дослідженнях фармакокінетичних властивостей брали участь пацієнти з ожирінням віком 12-17 років (14 пацієнтів з масою тіла 80-122 кг) та 7-11 років (16 пацієнтів з масою тіла 45-87 кг). Експозиція ліраглутиду у підлітків (віком 12-17 років) була подібною до експозиції у дорослих з надмірною масою тіла. Порівнювалась експозиція при введенні 3,0 мг ліраглутиду у дорослих, підлітків та дітей віком 7-11 років після корекції маси тіла.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, що базуються на дослідженнях з фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз та генотоксичності, не виявили жодного ризику для людини. У процесі дворічних досліджень канцерогенності у щурів та мишей були виявлені пухлини С-клітин щитовидної залози, що не призводили до летального результату. Нетоксична доза (NOAEL) у щурів не була встановлена. У мавп, що отримували лікування протягом 20 місяців, таких пухлин не виявлено. Пухлини у гризунів обумовлені негенотоксичним специфічним ГПП-1-рецептор-опосередкованим механізмом, до якого частково чутливі гризуни. Значущість цього механізму у людей достатньо низька, але не може бути повністю виключена. Розвитку інших пухлин не було виявлено. У процесі експериментів на тваринах не було виявлено прямого шкідливого впливу на фертильність, проте при введенні найвищих доз відзначалося незначне підвищення ранньої ембріональної летальності. Введення ліраглутиду в період середини вагітності спричиняло зниження маси тіла самки, уповільнення росту плода з нез'ясованим впливом на розвиток ребер у щурів і скелета у кроликів. При введенні ліраглутиду відзначено уповільнення росту новонароджених щурів, що зберігається в період відлучення від годування молоком у групі прийому високої дози. Невідомо, чи уповільнення росту новонароджених щурів обумовлене зниженням споживання ними молока в результаті прямого впливу ГПП-1, чи зменшенням молока у матері, що обумовлено зниженням калорійності споживаної їжі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Саксенда[®] застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну.

Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда[®] слід припинити.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

In vitro ліраглутид продемонстрував дуже низький потенціал впливу на фармакокінетику інших активних субстанцій, обмін яких пов'язаний із цитохромом P450, а також зв'язування з білками плазми крові. Ліраглутид спричинює незначну затримку випорожнення шлунка, що може вплинути на всмоктування пероральних препаратів, що застосовуються одночасно. Дослідження щодо взаємодії не показали будь-якого клінічно значущого уповільнення всмоктування, тому корекція дози не потрібна. Дослідження взаємодії проводили при застосуванні ліраглутиду в дозі 1,8 мг. Вплив на швидкість випорожнення шлунка був еквівалентним до ліраглутиду в дозі 1,8 мг та 3,0 мг (парацетамол AUC_{0-300} хв). Зареєстрований щонайменше один епізод виникнення гострої діареї у деяких пацієнтів, які отримували лікарський засіб Саксенда®. Діарея може порушувати всмоктування пероральних лікарських засобів, що одночасно приймаються.

Варфарин та інші похідні кумарину

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

Парацетамол

Ліраглутид не змінював загальну експозицію парацетамолу після введення одноразової дози 1000 мг. Максимальна концентрація парацетамолу (C_{max}) знижувалася на 31 %, а час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) збільшувався до 15 хвилин. При одночасному застосуванні парацетамолу корекція дози не потрібна.

Аторвастатин

Ліраглутид не змінював загальну експозицію аторвастатину до клінічно значущого рівня після одноразового його введення в дозі 40 мг. У зв'язку з цим при одночасному застосуванні з ліраглутидом корекція дози аторвастатину не потрібна. При одночасному введенні з ліраглутидом C_{max} аторвастатину знижувалася на 38 %, а t_{max} збільшувався з 1 години до 3 годин.

Гризеофульвін

Ліраглутид не змінював загальної експозиції гризеофульвіну після одноразового його введення в дозі 500 мг. C_{max} гризеофульвіну зростала на 37 %, тоді як t_{max} не змінювався. Коригування дози при застосуванні гризеофульвіну та інших низькорозчинних сполук з високою проникністю не потрібне.

Дигоксин

Після одноразового введення 1 мг дигоксину у поєднанні з ліраглутидом відмічено зменшення значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) для дигоксину на 16 %; C_{max} знижувалася на 31 %. Середній t_{max} дигоксину збільшувався з 1 години до 1,5 години. Виходячи з даних результатів, корекція дози дигоксину не потрібна.

Лізиноприл

Після одноразового введення 20 мг лізиноприлу відмічено зменшення AUC для лізиноприлу на 15 %, C_{max} знижувалася на 27 %. Середній t_{max} лізиноприлу збільшувався з 6 до 8 годин. Виходячи з даних результатів, корекція дози лізиноприлу не потрібна.

Пероральні контрацептиви

При одночасному застосуванні разової дози пероральних контрацептивів ліраглутид знижував C_{max} етинілестрадіолу або левоноргестрелу на 12 % і 13 % відповідно, а t_{max} збільшувався на 1,5 години. Це не мало клінічно значущого впливу на загальну експозицію етинілестрадіолу або левоноргестрелу, що дає підставу вважати, що одночасний прийом їх з ліраглутидом не вплине на контрацептивний ефект етинілестрадіолу та левоноргестрелу.

Особливості застосування.

Спостереження

З метою покращення спостереження за біологічними лікарськими засобами, назва та номер серії препарату, що вводиться, повинен бути чітко зазначений.

Серцева недостатність

Немає терапевтичного досвіду лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), тому ліраглутид не рекомендовано застосовувати цим пацієнтам.

Особливі групи пацієнтів

Безпека та ефективність застосування ліраглутиду не встановлені у пацієнтів:

- віком ≥ 75 років;
- які застосовують інші лікарські засоби для корекції маси тіла;
- із вторинним ожирінням, викликаним ендокринологічними розладами чи розладами, пов'язаними з харчуванням, або в результаті застосування лікарських засобів, що можуть спричинити збільшення маси тіла;
- з тяжкими порушеннями функції нирок;
- з тяжкими порушеннями функції печінки.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Саксенда[®] даним групам пацієнтів (див. розділ «Дозування»). Оскільки дослідження щодо застосування ліраглутиду для корекції маси тіла в пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки відсутні, його слід з обережністю застосовувати цій групі пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Дозування»).

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

Панкреатит

Спостерігались випадки гострого панкреатиту при застосуванні аналогів рецептора ГПП-1.

Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. При підозрі на панкреатит слід відмінити лікування ліраглутидом. Якщо підтверджується гострий панкреатит, повторне застосування ліраглутиду не рекомендоване.

Жовчнокам'яна хвороба та холецистит

У клінічних випробуваннях при застосуванні ліраглутиду для зменшення маси тіла відсоток виникнення жовчнокам'яної хвороби та холециститу був вищий порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Той факт, що швидка втрата маси тіла може збільшити ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби і, отже, холециститу, лише частково пояснює більш високу частоту виникнення даних захворювань після застосування ліраглутиду. Жовчнокам'яна хвороба та холецистит можуть призвести до госпіталізації та холецистектомії. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми жовчнокам'яної хвороби та холециститу.

Захворювання щитовидної залози

У процесі клінічних досліджень цукрового діабету 2 типу відмічені побічні реакції з боку щитовидної залози, такі як зоб, особливо у пацієнтів з уже наявними захворюваннями щитовидної залози. Тому ліраглутид слід з обережністю застосовувати цим пацієнтам.

Частота серцевих скорочень

Під час клінічних досліджень ліраглутиду спостерігалось збільшення частоти серцевих скорочень (див. розділ «Фармакодинаміка»). Частоту серцевих скорочень слід контролювати через рівні проміжки часу. Пацієнти мають бути проінформовані про симптоми збільшення частоти серцебиття (підвищене серцебиття або відчуття підвищеного серцебиття в спокої). Пацієнтам, у яких спостерігається клінічно стійке значне збільшення частоти серцевих скорочень у спокої, лікування ліраглутидом слід припинити.

Зневоднення

У хворих, які застосовували агоністи рецепторів ГПП-1, спостерігалися симптоми зневоднення, в тому числі порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності.

Пацієнтів, яким призначено ліраглутид, необхідно проінформувати про можливість зневоднення організму внаслідок розладів травної системи та необхідність вживання запобіжних заходів щодо зневоднення.

Гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет 2 типу

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які отримують ліраглутид у поєднанні з інсуліном та/або сульфонілсечовиною, може бути підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії може бути знижений з допомогою зменшення дози інсуліну та/або сульфонілсечовини.

Гіперглікемія у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують інсулін

Лікарський засіб Саксенда® не застосовують як замітник інсуліну хворим на цукровий діабет. Повідомлялося про розвиток діабетичного кетоацидозу у пацієнтів, які застосовували інсулін, у разі швидкого припинення або зменшення дози як замітника інсуліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини

Саксенда® містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тому лікарський засіб можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

Фертильність

Окрім незначного зменшення кількості живих імплантованих ембріонів, дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу препарату на репродуктивну здатність (див. розділ «Доклінічні дані про безпеку застосування»).

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

Лікарський засіб Саксенда® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами. Однак може виникати запаморочення здебільшого протягом перших 3 місяців лікування лікарським засобом Саксенда®. Слід з обережністю керувати автотранспортом або іншими механізмами при виникненні запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг (див. таблицю 1).

У разі поганої переносимості підвищеної дози протягом двох тижнів слід розглянути питання про припинення лікування. Добова доза вище 3,0 мг не рекомендується.

Таблиця 1

Графік збільшення дози

	Доза, мг	Тижні
Збільшення дози протягом 4 тижнів	0,6	1
	1,2	1
	1,8	1
	2,4	1
Підтримуюча доза	3,0 мг	

Пропущена доза

Якщо ін'єкція пропущена протягом 12 годин з моменту її звичайного введення, пацієнт повинен прийняти дозу якнайшвидше. Якщо до наступного введення залишається менше 12 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а продовжувати прийом 1 раз на добу – прийняти наступну заплановану дозу препарату. Не слід приймати додаткову дозу чи збільшувати дозу для компенсації пропущеної ін'єкції.

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу

Не слід застосовувати лікарський засіб Саксенда® разом з іншими агоністами рецепторів ГПП-1. Для попередження виникнення гіпоглікемії перед застосуванням лікарського засобу Саксенда® слід розглянути можливість зменшення дози стимуляторів секреції інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини) або інсуліну. Необхідний контроль рівня глюкози в крові для коригування дози інсуліну чи стимуляторів секреції інсуліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтівПацієнти літнього віку (≥65 років)

Корекція дози у зв'язку з віком не потрібна. Досвід застосування препарату пацієнтам ≥75 років обмежений, тому не рекомендовано застосовувати його даній категорії пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Корекція дози не потрібна у пацієнтів з легким або середнім ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≥30 мл/хв). Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Саксенда® пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), включаючи пацієнтів із термінальною стадією порушення функції нирок (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Не рекомендується коригування дози пацієнтам з легким або середнім ступенем порушення функції печінки. Застосування лікарського засобу Саксенда® не рекомендується пацієнтам з вираженою печінковою недостатністю, а пацієнтам із легкими або помірними порушеннями печінки слід застосовувати його з обережністю (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Спосіб введення

Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі. Його можна вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час введення можна змінювати без корекції дози, проте бажано вводити приблизно в один і той же найбільш зручний час. Для подальшої інформації щодо введення див. розділ Інструкція із використання шприц-ручки.

Інструкція з використання шприц-ручки Саксенда®, 6 мг/мл, розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці

Необхідно уважно прочитати інструкцію перед використанням шприц-ручки Саксенда®.

Не використовувати шприц-ручку без отримання належної інформації щодо її використання від лікаря чи медсестри.

Застосування препарату необхідно почати з перевірки шприц-ручки, щоб бути впевненим, що вона містить саме лікарський засіб Саксенда[®], 6 мг/мл, потім потрібно подивитися рисунки нижче, щоб дізнатися про різні частини шприц-ручки та голки.

Якщо в пацієнта поганий зір або він не бачить взагалі, можна застосовувати шприц-ручку без сторонньої допомоги. Допомагати має людина з хорошим зором, яка може побачити лічильник дози на шприц-ручці Саксенда[®] та яка вміє користуватися нею.

Шприц-ручка Саксенда[®] є попередньо заповненою. Вона містить 18 мг ліраглутиду, що дає змогу ввести дози 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг та 3,0 мг. Шприц-ручка Саксенда[®] призначена для використання з одноразовими голками НовоФайн[®] або НовоТвіст довжиною до 8 мм і товщиною 32G. Голки не входять у комплект.

⚠ Важлива інформація

Необхідно звернути особливу увагу на цю позначку, оскільки вона є важливою для безпечного користування шприц-ручкою.

Шприц-ручка Саксенда[®] та голка (приклад)



1. Підготовка шприц-ручки з новою голкою для використання

- **Перевірте назву та кольорову етикетку** Вашої шприц-ручки, щоб бути впевненим, що вона містить лікарський засіб Саксенда®. Це особливо важливо в тому випадку, якщо Ви застосовуєте різні ін'єкційні лікарські засоби. Застосування неправильного лікарського засобу може бути шкідливим для Вашого здоров'я.
- **Зніміть ковпачок шприц-ручки.**

Переконайтеся, що розчин у шприц-ручці прозорий та безбарвний. Подивіться у вікно шкали картриджа. Якщо препарат мутний, шприц-ручку використовувати заборонено.

- **Візьміть нову одноразову голку та видаліть з неї захисну мембрану.**
- **Нагвинтіть голку на шприц-ручку та поверніть її, щоб голка щільно трималась на шприц-ручці.**
- **Зніміть зовнішній ковпачок голки та збережіть його.** Він знадобиться після завершення ін'єкції для безпечного зняття голки.

Зніміть внутрішній ковпачок голки та викиньте його. Якщо Ви спробуєте надіти внутрішній ковпачок знову на голку, то можете поранитись. На кінці голки може з'явитися крапля розчину. Це нормальне явище, проте необхідно перевірити надходження препарату при використанні нової шприц-ручки вперше.

Не присднуйте нову голку до тих пір, поки не будете готові зробити ін'єкцію.

Для кожної ін'єкції завжди використовуйте нову голку. Це зменшить ризик закупорки голки, зараження, потрапляння інфекції та введення неправильної дози препарату.

Ніколи не використовуйте голку, якщо вона погнута чи пошкоджена.

2. Перевірка роботи шприц-ручки

- **Перед першим введенням кожної нової шприц-ручки перевіряйте потік.** Якщо Ви вже використовували цю шприц-ручку, переходьте до пункту 3.
- Повертайте селектор дози, **поки лічильник дози не покаже символ перевірки потоку.**
- Тримайте шприц-ручку голкою вгору.
Натисніть і потримайте кнопку дози, поки лічильник дози не повернеться до 0. Значення 0 повинно відповідати показнику дози. На кінчику голки повинна з'явитися крапля розчину.

На кінчику голки може залишитися невелика крапля, але

вона не буде вводиться. **Якщо жодна крапля не з'явилася**, повторіть крок 2 «Перевірка роботи шприц-ручки» до 6 разів. **Якщо краплі все ще немає**, змініть голку і повторіть крок 2 «Перевірка роботи шприц-ручки» ще раз.

Якщо крапля все-таки не з'явилася, утилізуйте ручку і використовуйте нову.

Потрібно завжди переконуватись, що крапля з'являється на кінчику голки, перш ніж вперше використовувати нову ручку. Це гарантує, що розчин буде введений.

Якщо крапля не з'явиться, **не використовуйте шприц-ручку**, навіть якщо лічильник дози змінює значення. **Це може вказувати на заблоковану або пошкоджену голку.**

Якщо Ви не перевірите потік перед першою ін'єкцією нової ручки, то можете не отримати необхідну дозу розчину для забезпечення бажаної дії лікарського засобу.

3. Виставлення дози

Повертайте селектор дози, поки лічильник дози не покаже необхідну дозу (0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг або 3,0 мг). Якщо Ви вибрали неправильну дозу, можна повернути селектор дози вперед або назад до правильної дози.

Шприц-ручка вміщує максимум 3,0 мг препарату.

За допомогою селектора можна змінити дозу. Тільки лічильник дози та показник дози покажуть, яку кількість міліграмів Ви вибираєте для ін'єкції. Якщо шприц-ручка містить менше 3,0 мг, лічильник дози зупиняється до значення 3,0 мг.

При повертанні селектора вперед або назад чутно різне клацання. Не рахуйте клацання.

Завжди використовуйте лічильник дози та показник дози, щоб побачити, скільки міліграмів Ви вибрали перед введенням цього препарату.

Не використовуйте шкалу картриджа. Вона показує приблизну кількість розчину, яка залишилась у шприц-ручці.

Повинні бути виставлені лише дози 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг або 3,0 мг. Цифри на дисплеї повинні точно збігатися з показником дози, щоб забезпечити правильну дозу для введення.

Залишок розчину в шприц-ручці

- **Шкала шприц-ручки показує приблизно, скільки розчину залишилось у шприц-ручці.**
- **Щоб точно побачити, скільки розчину залишилось, скористайтеся лічильником дози:**
Повертайте селектор дози вліво, **поки лічильник дози не зупиниться.**

Якщо він показує 3,0 мг, у шприц-ручці залишилося щонайменше 3,0 мг. Якщо лічильник дози зупиняється до 3,0 мг, значить у шприц-ручці не вистачає розчину для повної дози 3,0 мг.

Якщо Вам потрібна вища доза, ніж та, що залишилася у Вашій шприц-ручці.

Ви можете розділити свою дозу між Вашою поточною шприц-ручкою та новою шприц-ручкою тільки за умови, що Вас проінструктував лікар або медсестра. Будьте дуже обережні, щоб правильно розрахувати дозу.

Будьте дуже уважні, розраховуючи дозу.

Якщо Ви не впевнені, як розділити дозу за допомогою двох шприц-ручок, виберіть і введіть необхідну дозу новою шприц-ручкою.

4. Введення дози

- **Введіть голку під шкіру так, як показав Вам лікар чи медсестра.**
- **Переконайтеся, що Ви бачите лічильник дози. Не закривайте лічильник пальцями.**

- **Натисніть і утримуйте пускову кнопку, поки лічильник дози не покаже 0.**
0 повинен вирівнюватися вказівником дози. Потім Ви можете почути клацання.

- **Тримайте голку в шкірі після того, як лічильник дози повернеться до 0 і рахуйте повільно до 6.**
- Якщо голку витягти раніше, Ви можете побачити потік розчину з кінчика голки. В такому випадку правильна доза не буде введена.

- **Витягніть голку з-під шкіри.**
Якщо крапля крові з'явилась у місці ін'єкції, легенько притисніть це місце, але не розтирайте його. Ви можете побачити краплю розчину на кінчику голки після введення. Це нормально і не впливає на об'єм введеної дози.

Завжди дивіться на покажчик дози, щоб бачити скільки міліграмів розчину Ви ввели. Тримайте натиснутою пускову кнопку, поки покажчик дози не покаже 0.

Як виявити заблоковану чи пошкоджену голку?

- Якщо 0 не відображається на лічильнику дози після постійного натискання пускової кнопки, можливо Ви використали заблоковану або пошкоджену голку.
- У цьому випадку Ви **не ввели потрібну** кількість лікарського засобу, навіть незважаючи на те, що лічильник дози перемістився від раніше встановленої дози.

Як поводитися із заблокованою голкою?

Зніміть голку як описано в пункті 5. «Після ін'єкції» і повторіть

<p>усі кроки, починаючи з Кроку 1 «Підготовка шприц-ручки з новою голкою для використання»</p> <p>Ніколи не торкайтеся лічильника дози при введенні. Це може перервати ін'єкцію.</p>
<p>5. Після ін'єкції</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вдягніть зовнішній ковпачок на голку, не торкаючись голки або зовнішньої кришки голки.
<ul style="list-style-type: none"> • Як тільки голка накривається, обережно повністю натисніть на зовнішню кришку голки. • Обережно викрутіть голку та утилізуйте.
<ul style="list-style-type: none"> • Закривайте кришкою шприц-ручку після кожного використання, щоб захистити розчин від світла. • Завжди утилізуйте голку після кожної ін'єкції, щоб забезпечити зручність ін'єкції та запобігти заблокуванню голки. Якщо голка заблокована, Ви не зможете ввести препарат. Коли ручка порожня, викиньте її без голки за інструкціями, отриманими від лікаря, медсестри, фармацевта відповідно до місцевих правил. <p>Ніколи не намагайтеся надіти внутрішню кришку голки назад на голку. Ви можете поранитися голкою. Завжди виймайте голку з ручки після кожної ін'єкції. Це може запобігти заблокуванню голки, забрудненню, зараженню, протіканню розчину та неточному дозуванню.</p>
<p>Важлива інформація</p> <ul style="list-style-type: none"> • Завжди тримайте шприц-ручку та голки в недоступному місці для інших людей, особливо дітей. • Ніколи не передавайте Вашу особисту шприц-ручку чи голки іншим людям. • Люди, що доглядають, мають бути дуже обережними при роботі з використаними голками, щоб запобігти травмуванню голкою та перехресному зараженню.
<p>Догляд за Вашою шприц-ручкою</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не залишайте ручку в машині чи іншому місці, де вона може нагрітись або занадто охолодитись. • Не вводити заморожений препарат. У разі введення раніше замороженого препарату Саксенда® Ви можете не отримати очікуваного лікувального ефекту від цього препарату. • Зберігайте шприц-ручку від пилу, бруду та рідин. • Не мийте, не замочуйте та не змащуйте шприц-ручку. При необхідності очистіть її за допомогою тканини, змоченої м'яким миючим засобом. • Запобігайте падінню та ударам шприц-ручки об тверді

поверхні. В разі падіння чи удару приєднайте нову голку і перевірте подачу розчину перед введенням.

- **Не намагайтеся наповнити шприц-ручку після закінчення в ній лікарського засобу.** Утилізуйте шприц-ручку після закінчення в ній розчину.
- **Не намагайтеся ремонтувати шприц-ручку чи розкласти її.**

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Саксенда® у дітей та підлітків (віком до 18 років) дотепер не визначені. Відомі дані зазначені в розділах «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Побічні реакції», але рекомендацій щодо застосування лікарського засобу немає.

Передозування.

У клінічних дослідженнях та повідомленнях, що надійшли після виведення лікарського засобу Саксенда® на ринок, відзначено випадки перевищення рекомендованої підтримувальної дози до 24 разів (72 мг). Загалом пацієнти повідомляли про сильну нудоту, блювання та діарею, але ніхто з пацієнтів не повідомляв про тяжку гіпоглікемію. Усі хворі одужали без ускладнень.

При передозуванні слід проводити підтримуюче лікування відповідно до наявних у пацієнта клінічних ознак і симптомів. Необхідне спостереження за клінічними ознаками на випадок виникнення зневоднення та гіпоглікемії.

Побічні реакції.

Резюме профілю з безпеки

Для оцінки ефектів впливу лікарського засобу Саксенда® на контроль рівня глікемії було проведено п'ять подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у яких брали участь 5813 пацієнтів з ожирінням, надмірною масою тіла та ті, які мали хоча б одне супутнє захворювання, пов'язане з надмірною масою тіла. Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %) (див. розділ «Опис окремих побічних реакцій»).

Список побічних реакцій

Нижче зазначені побічні реакції, про які повідомлялося. Побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою виникнення. Оцінку частоти виникнення побічних реакцій проводили за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). У кожній групі побічні реакції наведені в порядку зниження їх серйозності.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції.

Порушення метаболізму і харчування: часто – гіпоглікемія*; нечасто – зневоднення.

Психічні розлади: часто – безсоння**.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, дисгевзія.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія.

З боку травної системи: дуже часто – нудота, блювання, діарея, запор; часто - сухість у роті, диспепсія, гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у верхньому відділі черевної порожнини, метеоризм, еруктація, здуття живота; нечасто – панкреатит***, затримка випорожнення шлунка****.

З боку печінки та жовчних шляхів: часто – жовчнокам'яна хвороба***; нечасто – холецистит***.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – кропив'янка.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: рідко – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок.

Загальні розлади та реакції в місці ін'єкції: часто – реакції в місцях ін'єкцій, астения, втома; нечасто – нездужання.

Лабораторні дослідження: часто – підвищений рівень ліпази, підвищений рівень амілази.

* Гіпоглікемія (базується на симптомах, про які повідомляли самі пацієнти і які не підтверджені вимірюваннями рівня глюкози в крові) виникала у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет 2 типу та які застосовували лікарський засіб Саксенда® у поєднанні з дієтою та фізичною активністю. Для отримання додаткової інформації див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

** Безсоння, в основному спостерігалось протягом перших 3 місяців лікування.

*** Див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

**** З контрольованої фази 2, 3а та 3б клінічних досліджень.

Опис окремих побічних реакцій

Гіпоглікемія в пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет 2 типу

У процесі клінічних випробувань не було зафіксованого жодного тяжкого випадку виникнення гіпоглікемії (що потребує сторонньої допомоги) у пацієнтів з надмірною масою тіла чи ожирінням, які не страждали на цукровий діабет 2 типу та застосовували лікарський засіб Саксенда® у поєднанні з дієтою та фізичною активністю. Про виникнення гіпоглікемії повідомили 1,6 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Саксенда®, та 1,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. Однак ці випадки не були підтверджені вимірюванням рівня глюкози в крові. Більшість випадків легко переносились.

Гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет 2 типу

У процесі клінічних досліджень були повідомлення про випадки тяжкої гіпоглікемії у 0,7 % пацієнтів з надмірною масою тіла чи ожирінням, які страждали на цукровий діабет 2 типу й застосовували лікарський засіб Саксенда® у поєднанні з дієтою та фізичною активністю та які застосовували сульфонілсечовину. Також зафіксовано виникнення симптомів гіпоглікемії у 43,6 % пацієнтів, які застосовували лікарський засіб Саксенда®, та у 27,3 % пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які не застосовували сульфонілсечовину, було зафіксовано виникнення симптомів гіпоглікемії (визначаються концентрацією глюкози у плазмі крові $\leq 3,9$ ммоль/л) у 15,7 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Саксенда®, та у 7,6 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують інсулін

У процесі клінічних досліджень були повідомлення про випадки тяжкої гіпоглікемії у 1,5 % пацієнтів з надмірною масою тіла чи ожирінням, які страждали на цукровий діабет 2 типу та застосовували ліраглутид по 3,0 мг/добу разом з інсуліном у поєднанні з дієтою та фізичною активністю. Серед пацієнтів було зафіксовано виникнення симптомів гіпоглікемії (визначаються концентрацією глюкози в плазмі крові $\leq 3,9$ ммоль/л) у 47,2 % пацієнтів, які отримували ліраглутид, та у 51,8 % пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які застосовували сульфонілсечовину, були зафіксовані повідомлення про виникнення симптомів гіпоглікемії у 60,9 % пацієнтів, які отримували ліраглутид по 3,0 мг/добу, та у 60,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Розлади травної системи

Більшість випадків виникнення розладів травної системи були легкого або помірного ступеня тяжкості та не призводили до припинення терапії. Зазвичай реакції виникали протягом перших тижнів лікування і зменшувались протягом декількох днів або тижнів при продовженні лікування.

У пацієнтів віком від 65 років при застосуванні лікарського засобу Саксенда® частіше спостерігалися порушення з боку травної системи.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок легкої або середньої тяжкості (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) при застосуванні лікарського засобу Саксенда® можуть частіше виникати порушення з боку травної системи.

Гостра ниркова недостатність

Зафіксовано випадки виникнення гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які застосовували агоністи рецепторів ГПП-1. Більшість зареєстрованих випадків спостерігали у пацієнтів, які страждали на нудоту, блювання та діарею, що і призводило до втрати рідини (див. розділ «Особливості застосування»).

Алергічні реакції

Були повідомлення про кілька випадків виникнення анафілактичних реакцій, що супроводжувались такими симптомами як гіпотензія, підвищене серцевиття, напади задухи та набряки після застосування ліраглутиду. Анафілактичні реакції можуть бути небезпечними для життя. Тому якщо є підозра на виникнення анафілактичної реакції, слід припинити застосування ліраглутиду (див. розділ «Протипоказання»).

Реакції в місці ін'єкції

Повідомлялось про реакції в місці введення лікарського засобу Саксенда®. Ці реакції зазвичай були легкими, більшість із них зникали в процесі подальшого лікування.

Тахікардія

У процесі клінічних досліджень були повідомлення про випадки тахікардії у 0,6 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Саксенда®, та у 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. Більшість випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості. Випадки були поодинокими, більшість із них зникали в процесі подальшого лікування.

Діти

Лікарський засіб Саксенда® не рекомендується для застосування дітям. У двох завершених дослідженнях найчастіше спостерігалися побічні реакції з боку травної системи.

Повідомлення про небажані реакції на препарат

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікарям рекомендується повідомляти про підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 30 місяців.

Після першого застосування – 1 місяць.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери.

Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30 °С або в холодильнику (2–8 °С). Не заморожувати.

Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком.

Несумісність.

Додавання до лікарського засобу Саксенда® будь-якої субстанції може призвести до деградації ліраглутиду. Оскільки дослідження сумісності не проводилися, цей лікарський засіб не можна застосовувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Попередньо заповнена багатодозова одноразова шприц-ручка, виготовлена з поліпропілену, поліацеталу, полікарбонату та акрилонітрилу бутадієну стиролу, містить картридж (скло типу I) разом із поршнем (бромбутил) та ламіновану гумову прокладку (бромбулит/поліізопрен).

Кожна шприц-ручка містить 3 мл розчину, що дає можливість ввести дози по 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг та 3,0 мг.

Упаковка містить 1, 3 або 5 попередньо заповнених шприц-ручок.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник/Виробник.

А/Т Ново Нордіск.

Місцезнаходження заявника/виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ново Алле

2880, Багсваерд

Данія.