

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зеглуксен 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Zegluxen 6 mg/ml solution for injection in pre-filled pen

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250128
Разрешение №	70739-70 18-12-2025
ВГ/МА/МР -	
Датум на издана	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Лираглутид, получен синтетично, е аналог на човешки глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), произведен чрез химичен синтез.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър и безцветен или почти безцветен, изотоничен разтвор, практически без видими частици. Осмоларитетът е между 245 и 275 mOsmol; pH=8,15.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зеглуксен 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е показан за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 10 и повече години с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения:

- като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ поради непоносимост или противопоказания
- като допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултатите от изпитвания по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол, както и за изследваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За да се подобри стомашно-чревната поносимост, началната доза е 0,6 mg лираглутид дневно. След най-малко една седмица, дозата трябва да се увеличи на 1,2 mg. При някои пациенти се очаква да има полза от увеличаване на дозата от 1,2 mg на 1,8 mg и в зависимост от клиничното повлияване, след поне още една седмица, дозата може да бъде увеличена на 1,8 mg, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. Не се препоръчва дневната доза да надвишава 1,8 mg.

Когато лираглутид се добави към терапия със сулфонилурейни производни или към инсулин, трябва да се има предвид намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.4). Комбинираната терапия със сулфонилурейни производни се отнася само за възрастни пациенти.

Не е необходим самоконтрол на глюкозата в кръвта за адаптиране на дозата лираглутид. Самоконтролът на кръвната захар е необходим, за да се коригира дозата на сулфонилурейното производно или инсулина, особено когато се започва терапия с лираглутид и се намалява инсулинът. Препоръчва се инсулиновата доза да се намалява постепенно.



Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма терапевтичен опит при пациенти с терминално бъбречно заболяване и поради това не се препоръчва употребата на лираглутид при тези пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Лираглутид не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо адаптиране на дозата при юноши и деца на възраст 10 и повече години. Липсват данни за деца под 10 годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Лираглутид не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Зеглуксен се прилага веднъж дневно в произволен час, независимо от храненията, и може да се инжектира подкожно в корема, в бедрото или в горната част на ръката. Мястото и времето на инжекцията могат да се променят без адаптиране на дозата. Въпреки това се препоръчва лираглутид да се инжектира приблизително по едно и също време на деня, като се избере най-удобното време за пациента. Инжекционните места трябва винаги да се редуват, за да се намали рискът от амилоидни отлагания на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). За допълнителни указания относно приложението, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лираглутид не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Лираглутид не е заместител на инсулина. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата инсулин (вж. точка 4.2).

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

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

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецептни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това при извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид



повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на лираглутид трябва да бъде прекратена; ако острият панкреатит се потвърди, лечението с лираглутид не трябва да се подновява (вж. точки 4.8 и 5.1).

Заболяване на щитовидната жлеза

Нежелани събития от страна на щитовидната жлеза като гуша са съобщени при клинични изпитвания и особено при пациенти със съществуващо заболяване на щитовидната жлеза. Затова лираглутид трябва да се използва внимателно при тези пациенти.

Хипогликемия

Възможно е рискът от хипогликемия при пациенти, които използват лираглутид в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин, да е повишен (вж. точка 4.8). Рискът от хипогликемия може да се намали чрез намаляване на дозата сулфонилурейно производно или инсулин.

Дехидратация

Признаци и симптоми на дехидратация, включително бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност се съобщават при пациенти, лекувани с лираглутид. Пациентите, лекувани с лираглутид трябва да бъдат посъветвани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани събития и да вземат предпазни мерки за избягване на загуба на течности.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Краткото забавяне на изпразването на стомашното съдържимо при прилагане на лираглутид може да повлияе върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти. Изпитванията за взаимодействия не показват клинично значимо забавяне на абсорбцията и затова не се налага адаптиране на дозата. Няколко пациента, лекувани с лираглутид, съобщават за поне един епизод на тежка диария. Диарията може да се отрази върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти.

Варфарин и други кумаринови производни

Не е провеждано изпитване за взаимодействия. Не могат да бъдат изключени клинично значими взаимодействия с активни вещества с ниска разтворимост или с тесен терапевтичен индекс, какъвто е варфарин. При започване на терапия с лираглутид при пациенти, които приемат варфарин или други кумаринови производни, се препоръчва по-често проследяване на стойности на МНО (Международно нормализирано отношение).



Парацетамол

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

Аторвастатин

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

Гризеофулвин

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

Дигоксин

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

Лизиноприл

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

Перорални контрацептиви

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

Инсулин

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между лираглутид и инсулин детемир при приложение на еднократна доза инсулин детемир 0,5 U/kg с лираглутид 1,8 mg в стационарно състояние при пациенти с диабет тип 2.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на лираглутид при бременни жени. Изпитванията на животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за плода не е известен.



Лираглутид не трябва да се използва по време на бременност. Вместо това се препоръчва използването на инсулин. Ако пациентка желае да забременее, или настъпи бременност, терапията с лираглутид трябва да се преустанови.

Кърмене

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

Фертилитет

Освен слабото намаление на броя на живи импланти, изпитвания при животни не са показали вредни ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лираглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини, особено когато лираглутид се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При пет големи, дългосрочни клинични изпитвания фаза 3а над 2 500 възрастни пациенти са били лекувани с лираглутид самостоятелно или в комбинация с метформин, сулфонилурейни производни (със или без метформин) или метформин плюс розиглитазон.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните изпитвания са стомашно-чревните нарушения: гаденето и диарията са много чести, докато повръщането, констипацията, коремната болка и диспепсията са чести. В началото на терапията тези стомашно-чревни нежелани реакции могат да се проявят по-често. Тези реакции обикновено намаляват в рамките на няколко дни или седмици при продължителна терапия. Главоболието и назофарингитът също са чести нежелани реакции. Друга честа нежелана реакция е хипогликемията, която е много честа, когато лираглутид се прилага в комбинация със сулфонилурейни производни. Тежка хипогликемия се наблюдава предимно при комбинирания терапия със сулфонилурейни производни.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 изброява нежеланите реакции, докладвани в дългосрочни фаза 3а контролирани изпитвания, изпитването LEADER (дългосрочно изпитване за оценка на сърдечносъдови резултати) и спонтанни (постмаркетингови) съобщения. Честотите на всички събития са изчислени въз основа на тяхната честота във фаза 3а на клинични изпитвания.

Честотите са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1. Нежелани реакции от дългосрочни, контролирани изпитвания фаза 3а, дългосрочно изпитване за оценка на сърдечносъдови резултати (LEADER) и спонтанни (постмаркетингови) съобщения.

Системо- органични класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Назофарингит Бронхит				
Нарушения на имунната система				Анафилакти чни реакции		
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипогликемия Анорексия Намален апетит	Дехидратация			
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване	Дисгеузия			
Сърдечни нарушения		Повишена сърдечна честота				
Стомашно- чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане Диспепсия Болка в горната част на корема Констипация Гастрит Метеоризъм Абдоминална дистензия Гастроезофагеална рефлуксна болест Абдоминален дискомфорт Зъбобол	Забавено изпразване на стомаха	Интестинал на обструкция	Панкреатит (включител но некротизир ащ панкреатит)	
Хепатобилиарни нарушения			Холелитиаза Холецистит			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Уртикария Сърбеж			Кожна амилоидоза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречно увреждане Остра бъбречна недостатъчност			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Реакции на мястото на инжектиране	Неразположение			
Изследвания		Повишена липаза* Повишена амилаза*				

* От контролирани фаза 3б и 4 клинични изпитвания, само когато са били измерени.

Описание на подбрани нежелани реакции

При клинично изпитване с прилагане на лираглутид като монотерапия, честотата на хипогликемията, съобщена при лираглутид, е по-ниска от честотата, съобщена при пациенти, лекувани с лекарството за сравнение (глимепирид). Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни нарушения, инфекции и инфестации.



Хипогликемия

Повечето епизоди на потвърдена хипогликемия при клинични изпитвания са леки. Не са наблюдавани епизоди на тежка хипогликемия при изпитване, в което лираглутид се използва като монотерапия. Тежка хипогликемия може да се прояви нечесто и се наблюдава предимно при комбинираната терапия с лираглутид и сулфонилурейни производни (0,02 случая/пациентогодина). Много малко епизоди (0,001 случая/пациентогодина) са наблюдавани при прилагане на лираглутид в комбинация с перорални антидиабетни лекарства, различни от сулфонилурейни производни. Рискът от хипогликемия е нисък при комбинирана употреба на базален инсулин и лираглутид (1,0 случая за пациентогодина, вж. точка 5.1). В изпитването LEADER тежки хипогликемични епизоди са съобщавани по-рядко при лираглутид в сравнение с плацебо (1,0 спрямо 1,5 събития на 100 пациентогодини; изчислено съотношение на риска 0,69 [0,51 до 0,93]) (вж. точка 5.1). При пациенти, лекувани с предварително смесен инсулин на изходното ниво и най-малко през следващите 26 седмици, честотата на тежка хипогликемия както за лираглутид, така и за плацебо е 2,2 събития на 100 пациентогодини.

Стомашно-чревни нежелани реакции

При комбиниране на лираглутид с метформин, 20,7% от пациентите съобщават най-малко за един епизод на гадене, а 12,6% от пациентите съобщават най-малко за един епизод на диария. При комбиниране на лираглутид със сулфонилурейни производни, 9,1% от пациентите съобщават най-малко за един епизод на гадене, а 7,9% съобщават най-малко за един епизод на диария. Повечето епизоди са леки до умерени и се проявяват по доза-зависим начин. При продължителна терапия честотата и тежестта на гаденето намаляват при повечето пациенти, които в началото са получили гадене.

Пациентите над 70-годишна възраст могат да получат повече стомашно-чревни реакции при лечение с лираглутид. Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 60–90 ml/min и 30–59 ml/min, съответно) могат да получат повече стомашно-чревни реакции при лечение с лираглутид.

Холелитиаза и холецистит

Няколко случая на холелитиаза (0,4%) и холецистит (0,1%) са съобщени по време на дългосрочни, контролирани клинични изпитвания фаза 3а с лираглутид. В изпитването LEADER честотата на холелитиаза и холецистит са съответно 1,5% и 1,1% за лираглутид и 1,1% и 0,7% за плацебо (вж. точка 5.1).

Кожна амилоидоза

На мястото на инжектиране може да възникне кожна амилоидоза (вж. точка 4.2).

Оттегляне от изпитванията

Честотата на оттегляне от изпитванията поради нежелани реакции е 7,8% за лекуваните с лираглутид пациенти и 3,4% за лекуваните с лекарство за сравнение при дългосрочните контролирани изпитвания (26 седмици или повече). Най-честите нежелани реакции, водещи до оттегляне на лекуваните с лираглутид пациенти, са гадене (2,8% от пациентите) и повръщане (1,5%).

Реакции на мястото на инжектиране

Съобщени са реакции на мястото на инжектиране при приблизително 2% от пациентите, на които се прилага лираглутид при дългосрочни контролирани изпитвания (26 седмици или повече). Тези реакции обикновено са леки.



Панкреатит

Съобщени са няколко случая на остър панкреатит (<0,2%) при дългосрочни, контролирани клинични изпитвания фаза 3а с лираглутид. Също така има съобщения за панкреатит от маркетингова употреба. В изпитването LEADER честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка е съответно 0,4% за лираглутид и 0,5% за плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1).

Алергични реакции

Алергични реакции, включително уртикария, обрив и сърбеж са съобщени при употреба на лираглутид след пускането на пазара.

Няколко случая на анафилактични реакции с допълнителни симптоми като хипотония, сърцебиене, диспнея и едем са съобщени при употреба на лираглутид след пускането на пазара. Съобщени са няколко (0,05%) случая на ангиоедем при всички дългосрочни клинични изпитвания с лираглутид.

Педиатрична популация

Като цяло честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при юноши и деца на възраст 10 и повече години са сравними с тези, наблюдавани при възрастни. Честотата на потвърдените хипогликемични епизоди е по-висока при лираглутид (0,58 събития/пациентогодина) в сравнение с плацебо (0,29 събития/пациентогодина). При пациенти, лекувани с инсулин преди потвърден хипогликемичен епизод, честотата е по-висока при лираглутид (1,82 събития/пациентогодина) в сравнение с плацебо (0,91 събития/пациентогодина). В групата лекувана с лираглутид не са настъпили тежки хипогликемични епизоди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

От клинични изпитвания и употреба след пускането на пазара са докладвани случаи на предозиране от до 40 пъти (72 mg) над препоръчаната поддържаща доза. Съобщените събития включват тежко гадене, повръщане, диария и тежка хипогликемия.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Лираглутид е аналог на GLP-1 с 97% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1, който се свързва с GLP-1 рецептора и го активира. GLP-1 рецепторът е прицелен за естествения GLP-1, ендогенен инкретинов хормон, който потенцира глюкозозависимата секреция на инсулин от бета-клетките на панкреаса. За разлика от естествения GLP-1, фармакокинетичният и фармакодинамичен профил на лираглутид при хората го правят подходящ за продължително дневно. При подкожно приложение профилът на удължено действие се основава на следния механизъм: самоасоцииране, водещо до забавена абсорбция; свързване с албумин; по-малка



ензимна стабилност спрямо ензимите дипептидил пептидаза -4 (DPP-4) и неутралната ендопептидаза (НЕП), което води до дълъг плазмен полуживот.

Действието на лираглутид се постига чрез специфичното взаимодействие с GLP-1 рецепторите, което води до натрупване на цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Лираглутид стимулира секрецията на инсулин в зависимост от нивото на глюкозата. В същото време лираглутид понижава прекалено високата секреция на глюкагон, също в зависимост от нивото на глюкозата. Така, когато нивото на глюкозата е високо, секрецията на инсулин се стимулира, а секрецията на глюкагон се инхибира. И обратно, при хипогликемия лираглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон. Механизмът на понижаване на глюкозата в кръвта включва и леко забавяне на изпразването на стомашното съдържимо. Лираглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез механизми, включващи намален апетит и съответно намален енергиен прием, GLP-1 е физиологичен регулатор на апетита и приема на храна, но точният механизъм на действие не е съвсем ясен.

При изпитвания с животни, периферното приложение на лираглутид води до усвояване в специфични области на мозъка, участващи в регулацията на апетита, където чрез специфична активация на рецептора за GLP-1 (GLP-1R), лираглутид повишава основните сигнали за засищане и намалява основните сигнали за глад, като по този начин води до намаляване на телесното тегло.

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

Фармакодинамични ефекти

Лираглутид има продължителност на действие 24 часа и подобрява гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2 чрез намаляване на глюкозата в кръвта на гладно и след хранене.

Клинична ефикасност и безопасност

Подобряването на гликемичния контрол е неразделна част от лечението на диабет тип 2.

Проведени са пет двойнослепи, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза 3а при възрастни, за да се оцени ефектът на лираглутид върху гликемичния контрол (Таблица 2). Терапията с лираглутид води до клинично и статистически значими подобрения на гликирания хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}), плазмената глюкоза на гладно и след хранене в сравнение с плацебо.

В изпитванията са включени 3 978 пациенти със захарен диабет тип 2 (2 501 пациенти, лекувани с лираглутид), 53,7% мъже и 46,3% жени, 797 пациенти (508 лекувани с лираглутид) ≥65-годишна възраст и 113 пациенти (66 лекувани с лираглутид) ≥75-годишна възраст.

Проведени са допълнителни изпитвания с лираглутид, които включват 1 901 пациенти в четири незаслепени, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания (включващи 464, 658, 323 и 177 пациенти на изпитване) и едно двойносляпо, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при пациенти със захарен диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (279 пациенти).

- Гликемичен контрол

Монотерапия

Монотерапия с лираглутид за 52 седмици води до статистически значимо и непрекъснато намаляване на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид 8 mg (-0,84% за 1,2 mg, -1,14% за 2,4 mg, -1,8% за 4,8 mg, -0,51% за сравнителния продукт) при пациенти, лекувани преди това или с диета и упражнения,



или с монотерапия с перорални антидиабетни продукти, в доза не по-висока от половината от максималната доза (Таблица 2).

Комбинация с перорални антидиабетни продукти

Лираглутид в комбинирана терапия с метформин, глимепирид или метформин и розиглитазон, или SGLT2i ± метформин в продължение на 26 седмици, води до статистически значимо и трайно намаление на HbA_{1c}, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (Таблица 2).

Таблица 2 Клинични изпитвания фаза 3 на лираглутид в монотерапия (52 седмици) и в комбинация с перорални антидиабетни лекарства (26 седмици)

	Брой	Среден изходен HbA _{1c} (%)	Среден HbA _{1c} промяна от изходното ниво (%)	Пациенти (%) достигнали HbA _{1c} < 7%	Средно изходно тегло (kg)	Средно тегло промяна от изходното ниво (kg)
Монотерапия						
Лираглутид 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Лираглутид 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Глимепирид 8 mg/дневно	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Комбинация с метформин (2 000 mg/дневно)						
Лираглутид 1,2 mg	240	8,3	-0,97†	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Лираглутид 1,8 mg	242	8,4	-1,00†	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Плацебо	121	8,4	-0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Глимепирид 4 mg/дневно	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Комбинация с глимепирид (4 mg/дневно)						
Лираглутид 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Лираглутид 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Плацебо	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Розиглитазон 4 mg/дневно	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Комбинация с метформин (2 000 mg/дневно) + розиглитазон (4 mg два пъти дневно)						
Лираглутид 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Лираглутид 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Плацебо	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Комбинация с метформин (2 000 mg/дневно) + глимепирид (4 mg/дневно)						
Лираглутид 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Плацебо	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Инсулин гларжин ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Комбинация с SGLT2i⁵ ± метформин (≥1 500 mg/дневно)						
Лираглутид 1,8 mg	203	8,0	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Плацебо	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

* Превъзходство (p<0,01) спрямо активния сравнителен продукт;

**Превъзходство (p<0,0001) спрямо активния сравнителен продукт;

***Превъзходство (p<0,0001) спрямо активния сравнителен продукт;

†Не по-малка ефикасност (p<0,0001) спрямо активния сравнителен продукт

¹ всички пациенти;

² предходна перорална антидиабетна монотерапия;

³ пациенти, предходно подложени на диета

⁵ Лираглутид комбинация с SGLT2i е изследвана при всички одобрени дози на SGLT2i



⁴дозироването на инсулин гларжин е открито и се прилага, съгласно Указания за титриране на инсулин гларжин. Титрирането на дозата на инсулин гларжин се контролира от пациента след дадени от изследователя указания:

Указания за титриране на Инсулин гларжин

Измерена самостоятелно ПГГ	Увеличаване на дозата на инсулин гларжин (IU)
$\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) Цел	Без корекция
$> 5,5$ и $< 6,7$ mmol/l (> 100 и < 120 mg/dl)	0–2 IU ^a
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^aСъгласно индивидуализираните от изследователя препоръки при предишна визита, например в зависимост от това дали пациентът е получил хипогликемия.

Комбинация с инсулин

В 104 седмично клинично изпитване, 57% от пациентите с диабет тип 2, лекувани с инсулин деглудек в комбинация с метформин постигат таргетния $HbA_{1c} < 7\%$, а останалите пациенти продължават в 26 седмично, открито изпитване и са рандомизирани с добавяне на лираглутид или еднократна доза инсулин аспарт (с основното хранене). В рамото на инсулин деглудек + лираглутид, инсулиновата доза е намалена с 20% за минимизиране на риска от хипогликемия. Добавянето на лираглутид води до статистически значимо по-голямо намаление на HbA_{1c} (-0,73% за лираглутид спрямо -0,40% за сравнителния продукт) и на телесното тегло (-3,03 спрямо 0,72 kg). Честотата на хипогликемични епизоди (експозиция на пациентогодина) е статистически значимо по-ниска при добавяне на лираглутид в сравнение с добавяне на еднократна доза инсулин аспарт (1,0 спрямо 8,15; съотношение: 0,13; 95% CI: 0,08 до 0,21).

В 52 седмично клинично изпитване, добавянето на инсулин детемир към лираглутид 1,8 mg и метформин при пациенти, които не постигат гликемичните цели само с лираглутид и само с метформин, води до намаляване на HbA_{1c} от изходното ниво с 0,54%, в сравнение с 0,20% в контролната група с лираглутид 1,8 mg и метформин. Поддържа се намаляването на теглото. Има слабо увеличение в честотата на леките хипогликемични епизоди (0,23 спрямо 0,03 случая за пациентогодина).

В изпитването LEADER, 873 пациенти са били на лечение с предварително смесен инсулин (със или без перорални антидиабетни продукти) на изходно ниво и в продължение на поне 26 седмици. Средният HbA_{1c} в началото е 8,7% за лираглутид и плацебо. На седмица 26 изчислената средна промяна на HbA_{1c} е съответно -1,4% и -0,5% за лираглутид и плацебо, с изчислена разлика в лечението от -0,9 [-1,00; -0,70] 95% CI. Профилът на безопасност на лираглутид в комбинация с предварително смесен инсулин като цяло е сравним с този, наблюдаван при плацебо в комбинация с предварително смесен инсулин (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

В двойнослепо изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на лираглутид 1,8 mg спрямо плацебо, като допълнение към инсулин и/или перорални антидиабетни продукти при пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане, лираглутид превъзхожда лечението с плацебо за намаляване на HbA_{1c} след 26 седмици (-1,05% спрямо -0,38%). Значително повече пациенти постигат HbA_{1c} под 7% с лираглутид в сравнение с плацебо (52,8% спрямо 19,5%). В двете групи се наблюдава намаление на телесното тегло: -2,4 kg при лираглутид спрямо -1,09 kg при плацебо. При двете групи е налице подобен риск от хипогликемични епизоди. Профилът на безопасност на лираглутид обикновено е подобен на този, наблюдаван в други изпитвания с лираглутид.

- Дял на пациентите, достигнали намаление на HbA_{1c}

Лираглутид, прилаган самостоятелно води до статистически значим по-висок дял на пациентите, достигнали $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ на 52-ра седмица, в сравнение с пациентите, получавали глимепирид (37,6% за 1,8 mg и 28,0% за 1,2 mg спрямо 16,2% за сравнителния продукт).

Лираглутид в комбинация с метформин, глимепирид, или метформин и розиглитазон, или SGLT2i ± метформин, води до статистически значим по-висок дял на пациентите, достигнали



HbA_{1c} ≤6,5% след 26 седмици, в сравнение с пациентите приемащи тези продукти самостоятелно.

- **Плазмена глюкоза на гладно**

Монотерапията с лираглутид и комбинираната терапия с едно или две перорални антидиабетни лекарства, води до намаляване с 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l) на плазмената глюкоза на гладно. Намаляването се наблюдава в рамките на първите две седмици от терапията.

- **Постпрандиална глюкоза**

Лираглутид намалява нивото на постпрандиалната глюкоза при всички три хранения през деня с 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- **Бета-клетъчна функция**

Клинични изпитвания с лираглутид показват подобрена бета-клетъчна функция въз основа на измервания като хомеостазния модел за оценка на функцията на бета клетките (НОМА-В) и съотношението на проинсулин към инсулин. Доказано е подобряване на първа и втора фаза на инсулиновата секреция след 52-седмична терапия с лираглутид при подгрупа от пациенти с диабет тип 2 (n=29).

- **Телесно тегло**

Лечението с лираглутид в комбинация с метформин, метформин и глимепирид, метформин и розиглитазон или SGLT2i със или без метформин, се свързва с трайно намаляване на теглото в диапазона от 0,86 kg до 2,62 kg в сравнение с плацебо.

По-голямо намаляване на теглото се наблюдава при нарастване на изходния индекс на телесната маса (ИТМ).

- **Кръвно налягане и сърдечна честота**

По време на изпитванията фаза 3а лираглутид понижава систолното кръвно налягане средно с 2,3 до 6,7 mmHg спрямо изходното ниво и в сравнение с активен сравнителен продукт понижението е от 1,9 до 4,5 mmHg.

Наблюдава се средно повишение на сърдечната честота спрямо изходното ниво с 2 до 3 удара в минута с лираглутид в дългосрочни клинични изпитвания, включително LEADER.

- **Микросъдова оценка**

В изпитването LEADER микросъдовите събития включват нефропатия и ретинопатия.

Анализът на времето до първо микросъдово събитие за лираглутид в сравнение с плацебо има относителен риск (HR) 0,84 [0,73, 0,97]. HR за лираглутид спрямо плацебо е 0,78 [0,67, 0,92] за времето до първо събитие на нефропатия и 1,15 [0,87, 1,52] за времето до първо събитие на ретинопатия.

- **Имуногенност**

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите може да развият анти-лираглутид антитела, вследствие на терапията с лираглутид. Средно 8,6% от пациентите развиват антитела. Образоването на антитела не е свързано с намаляване на ефикасността на лираглутид.

Педиатрична популация

В двойнослепо проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на лираглутид 1,8 mg спрямо плацебо, като допълваща терапия към метформин ± инсулин при юноши и деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2, лираглутид превъзхожда лечението с плацебо по отношение на намаляване на HbA_{1c} след 26 седмици (-1,06, [-1,65, 0,46]). Разликата в лечението по отношение на HbA_{1c} е 1,3% след допълнително, открито удължаване на изпитването с 26 седмици, потвърждаващо устойчивия гликемичен контрол с лираглутид.

Профилът на ефикасност и безопасност на лираглутид е сравним с този, наблюдаван при възрастни, лекувани с лираглутид. Въз основа на задоволителния гликемичен контрол



поносимост, 30% от участниците в изпитването остават на доза 0,6 mg, при 17% дозата се повишава до 1,2 mg и при 53% дозата се повишава до 1,8 mg.

Други клинични данни

В отворено клинично изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на лираглутид (1,2 mg и 1,8 mg) и ситаглиптин (инхибитор на DPP-4, 100 mg) при пациенти с незадоволителен контрол при лечение с метформин (среден HbA_{1c} 8,5%), статистически лечението с лираглутид и при двете дози превъзхожда това със ситаглиптин в намаляването на HbA_{1c} след 26 седмици (1,24%, 1,50% спрямо 0,90%, $p < 0,0001$). Пациентите, лекувани с лираглутид, значително намалили телесното си тегло в сравнение с това при пациентите, лекувани със ситаглиптин (2,9 kg и 3,4 kg спрямо 1,0 kg, $p < 0,0001$). По-голям дял от пациентите, лекувани с лираглутид, получили преходно гадене спрямо пациентите, лекувани със ситаглиптин (20,8% и 27,1% за лираглутид спрямо 4,6% за ситаглиптин). Намалението на HbA_{1c} и превъзходството спрямо ситаглиптин, наблюдавани след 26 седмици лечение с лираглутид (1,2 mg и 1,8 mg), са потвърдени и след 52 седмици лечение (1,29% и 1,51% спрямо 0,88%, $p < 0,0001$). Прехвърлянето на пациенти от ситаглиптин на лираглутид след 52 седмично лечение води до допълнително и статистически значимо намаляване на HbA_{1c} (0,24% и 0,45%, 95% CI: 0,41 до 0,07 и 0,67 до 0,23) през 78-ма седмица, но формална контролна група не е била налична.

В отворено клинично изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на лираглутид 1,8 mg, прилаган веднъж дневно и екзенатид 10 mcg, прилаган два пъти дневно при пациенти с незадоволителен контрол при лечение с метформин и/или сулфонилурея (среден HbA_{1c} 8,3%), статистически лечението с лираглутид превъзхожда това с екзенатид в намаляването на HbA_{1c} след 26 седмици (1,12% спрямо 0,79%; изчислена разлика в лечението: 0,33; 95% CI: 0,47 до 0,18). Значително повече пациенти постигат HbA_{1c} под 7% с лираглутид в сравнение с екзенатид (54,2% спрямо 43,4%, $p = 0,0015$). И двете лечения водят до средно намаляване на телесното тегло с около 3 kg. Прехвърлянето на пациенти от екзенатид на лираглутид след 26 седмично лечение води до допълнително и статистически значимо намаляване на HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 до -0,24) през 40-та седмица, но формална контролна група не е била налична. През 26-те седмици е имало 12 сериозни събития при 235 пациенти (5,1%), използващи лираглутид, докато при 232 пациенти, използващи екзенатид е имало 6 сериозни събития (2,6%). Не е имало закономерност на събитията по отношение на системо-органните класове.

В открито изпитване, което сравнява ефикасността и безопасността на лираглутид 1,8 mg с ликсизенатид 20 μ g при 404 пациенти, неадекватно контролирани с терапия с метформин (среден HbA_{1c} 8,4%), лираглутид превъзхожда ликсизенатид по отношение на намаляването на HbA_{1c} след 26 седмично лечение (-1,83% спрямо -1,21%, $p < 0,0001$). Значително повече пациенти постигат HbA_{1c} под 7% с лираглутид в сравнение с ликсизенатид (74,2% спрямо 45,5%, $p < 0,0001$), както и целта HbA_{1c} да е под или равен на 6,5% (54,6% спрямо 26,2%, $p < 0,0001$). Наблюдава се намаляване на телесното тегло в двете терапевтични рамена (-4,3 kg при лираглутид и -3,7 kg при ликсизенатид). Стомашно-чревни нежелани събития са съобщавани по-често при лечение с лираглутид (43,6% спрямо 37,1%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на лираглутид при подкожно приложение е бавна, максимална концентрация се достига 8–12 часа след прилагане на дозата. Изчислената максимална концентрация на лираглутид е 9,4 pmol/l (средно телесно тегло около 73 kg) при подкожно приложение на еднократна доза лираглутид от 0,6 mg. При 1,8 mg лираглутид средната стационарна концентрация на лираглутид ($AUC_{\tau/24}$) достига приблизително 34 pmol/l (средно телесно тегло около 76 kg). Експозицията на лираглутид намалява с нарастване на телесното тегло. Експозицията на лираглутид нараства пропорционално на дозата. Коефициентът на



интраиндивидуална вариабилност на AUC на лираглутид след прилагане на еднократна доза е 11%.

Абсолютната бионаличност на лираглутид след подкожно приложение е приблизително 55%.

Разпределение

Апаратният обем на разпределение след подкожно приложение е 11–17 l. Средният обем на разпределение при интравенозно приложение на лираглутид е 0,07 l/kg. Лираглутид е екстензивно свързан с плазмените протеини (>98%).

Биотрансформация

24 часа след прилагането на еднократна доза маркиран с радиоактивен изотоп [3H]-лираглутид при здрави индивиди, основният компонент в плазмата е неразграден лираглутид. Открити са два второстепенни плазмени метаболита ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ от общата плазмена експозиция на радиоактивното вещество). Лираглутид се метаболизира по начин, сходен с начина на метаболизиране на големите белтъчни молекули и няма определен орган, който да се определя като основен път за елиминирането му.

Елиминиране

След прилагане на доза [3H]-лираглутид, не е открит неразграден лираглутид в урината или в изпражненията. Само малка част от приложеното радиоактивно вещество се екскретира в урината или в изпражненията под формата на метаболити на лираглутид (съответно 6% и 5%). Радиоактивното вещество в урината или в изпражненията се екскретира предимно през първите 6–8 дни и съответства на три второстепенни метаболита.

Средният клирънс при подкожно приложение на еднократна доза лираглутид е приблизително 1,2 l/h с елиминационен полуживот приблизително 13 часа.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на резултатите от фармакокинетично изпитване при здрави индивиди и данните от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти (между 18 и 80 години) е установено, че възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид.

Пол

Въз основа на данните от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти мъже и жени и резултатите от фармакокинетично изпитване при здрави индивиди е установено, че полът не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид.

Етнически произход

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, включващ бели, чернокожи и хора от азиатски и латиноамерикански произход е установено, че етническият произход не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид.

Затлъстяване

На базата на анализа на фармакокинетичните данни за различните популации се установява, че индексът на телесната маса (ИТМ) не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лираглутид.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на лираглутид при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане е оценена при изпитване с еднократна доза. В сравнение със здравите пациенти експозицията на лираглутид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е намалена с 25%. Експозицията при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child Pugh > 7) е още по-ниска (44%).



Бъбречно увреждане

В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция експозицията на лираглутид при пациенти с бъбречно увреждане е намалена. Експозицията на лираглутид при пациенти с леко (креатининов клирънс, CrCl 50–80 ml/min), умерено (CrCl 30–50 ml/min) и тежко (CrCl <30 ml/min) бъбречно увреждане и терминално бъбречно заболяване, изискващо диализа, е намалена съответно с 33%, 14%, 27% и 26%.

Също така, в 26-седмично клинично изпитване, пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (CrCl 30–59 ml/min, вж. точка 5.1) имат 26% по-ниска експозиция на лираглутид в сравнение с друго изпитване, включващо пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства са оценени в клинични проучвания при педиатричната популация с диабет тип 2 на възраст 10 и повече години. Експозицията на лираглутид при юноши и деца е сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Наблюдавани са нелетални тиреоидни С-клетъчни тумори при двугодишно изпитване за карциногенност при плъхове и мишки. При плъхове не е установено ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL). Такива тумори не са наблюдавани при маймуни, третираны в продължение на 20 месеца. Тези находки при гризачите се причиняват по специфичен, негенотоксичен, GLP-1 рецепторен механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Значимостта при хора вероятно е малка, но не може да се изключи напълно. Не са открити други тумори, свързани с терапията.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат (E331)

Пропилен гликол (E1520)

Фенол

Вода за инжекции

Солна киселина (E507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

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



6.3 Срок на годност

2 години

След първоначално използване: 1 месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

След първоначално използване: Да се съхранява под 30°C или да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Писалката да се съхранява с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен, безцветен патрон (стъкло тип 1) с бромобутилова запушалка на буталото, облицовано алуминиево уплътнение, монтирано в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба с полипропиленова капачка на писалката.

Всяка писалка съдържа 3 ml разтвор и може да достави дози от 0,6 mg, 1,2 mg и 1,8 mg.

Опаковки от 1, 2, 3, 5 групови опаковки съдържащи 2 опаковки с 5 предварително напълнени писалки (10 предварително напълнени писалки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

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

Зеглуксен може да се прилага с игли с дължина до 8 mm и дебелина най-малко 32G. Писалката е предназначена за използване с игли за еднократна употреба BD Ultra-Fine® или NovoFine®.

Иглите не са включени в опаковката.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да изхвърлят инжекционната игла съгласно местните изисквания след всяка инжекция и да съхраняват писалката без поставена игла. По този начин се предотвратява евентуална контаминация, инфекция или изтичане. Също така се осигурява точно дозиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20250128

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

Дата на първо разрешаване: 08.04.2025 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.06.2025 г.

