

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Saxenda 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține liraglutid* 6 mg. Un stilou injector preumplut conține liraglutid 18 mg în 3 ml.

* analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră sau aproape incoloră, izotonă; pH=8,15.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Saxenda este indicat ca adjuvant la un regim alimentar hipocaloric și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală la pacienții adulți cu un Indice de Masă Corporală (IMC) de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezitate), sau
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$ (supraponderali) în prezența a cel puțin unei comorbidități legate de hiperponderabilitate, reprezentate de modificări ale controlul glicemic (pre-diabet sau diabet zaharat tip 2), hipertensiunea arterială, dislipidemia sau apneea obstructivă în somn.

Tratamentul cu Saxenda trebuie întrerupt după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0 mg/zi, dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 5% din greutatea corporală inițială.

Adolescenți (≥ 12 ani)

Saxenda poate fi folosit ca adjuvant la o alimentație sănătoasă și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală, la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu:

- obezitate IMC corespunzător $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale* și
- greutate corporală de peste 60 kg.

Tratamentul cu Saxenda trebuie întrerupt și reevaluat dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 4% din scorul IMC sau din scorul z IMC după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0 mg/zi sau cu doza maximă tolerată.

*Punctele limită ale Indicelui de Masă Corporală (IMC) pentru obezitate ale Grupului de Lucru Internațional Pentru Obezitate (GLIPO) în funcție de sex, la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 -18 ani (vezi tabelul 1), în conformitate cu designul studiului clinic 4180 (vezi pct. 5.1)

Tabelul 1 Punctele limită ale Indicelui de Masă Corporală (IMC) pentru obezitate ale Grupului de Lucru Internațional Pentru Obezitate (GLIPO) în funcție de sex, la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-18 ani

Vârsta (ani)	Indice de Masă Corporală (IMC) corespunzător la 30 kg/m ² pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale.	
	Bărbați	Femei
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

Copii (6 până la <12 ani)

Saxenda este indicat ca adjuvant la o alimentație sănătoasă și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală, la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani cu:

- obezitate (IMC $\geq$ percentila 95)* și
- greutate corporală ≥ 45 kg

Tratamentul cu Saxenda trebuie întrerupt și reevaluat dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 4% din IMC sau scorul z al IMC după 12 săptămâni cu doza de 3,0 mg/zi sau doza maximă tolerată.

*Puncte limită CDC pentru IMC pentru obezitate ($\geq$ percentila 95) în funcție de sex, între 6 și <12 ani (vezi tabelul 2), în conformitate cu designul studiului 4392 (vezi pct. 5.1).

Tabelul 2 Puncte limită pentru IMC (Greutate în kg/Înălțime în m²) pentru obezitate ($\geq$ percentila 95) în funcție de sex pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani

Vârsta (ani)	Obezitate IMC $\geq$ percentila 95	
	Bărbați	Femei
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14

Vârsta (ani)	Obezitate IMC $\geq$ percentila 95	
	Bărbați	Femei
11,5	23,73	24,71

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială este de 0,6 mg o dată pe zi. Doza trebuie crescută la 3,0 mg o dată pe zi în trepte de 0,6 mg, cu intervale de cel puțin o săptămână între creșteri, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală (vezi tabelul 3). În cazul în care creșterea la doza următoare nu este tolerată timp de două săptămâni consecutive, luați în considerare întreruperea tratamentului. O doză zilnică mai mare de 3,0 mg nu este recomandată.

Tabelul 3 Program de creștere treptată a dozelor

	Doză	Săptămâni
Creșterea dozelor 4 săptămâni	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Doză de întreținere	3,0 mg	

Adolescenți (≥ 12 ani)

Pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, trebuie aplicat un program de creștere a dozei similar cu cel pentru adulți (vezi tabelul 2). Doza trebuie crescută până la 3,0 mg (doza de întreținere) sau până la atingerea dozei maxime tolerate. Nu sunt recomandate doze zilnice mai mari de 3,0 mg.

Copii (6 până la < 12 ani)

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, trebuie aplicată o schemă de creștere treptată a dozei similară cu cea utilizată în cazul adulților (vezi tabelul 3). Doza trebuie crescută până la atingerea a 3,0 mg (doza de întreținere) sau a dozei maxime tolerate. Nu se recomandă administrarea de doze zilnice mai mari de 3,0 mg. Tratamentul cu liraglutid la copii trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea obezității la copii.

Doze omise

Dacă o doză este omisă în termen de 12 ore față de ora obișnuită de administrare, pacientul trebuie să administreze doza cât mai curând posibil. Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă, ci să reia schema de tratament cu o administrare pe zi, cu următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă și nu creșteți doza pentru a compensa doza omisă.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Saxenda nu trebuie utilizat în asociere cu un alt agonist al receptorului GLP-1.

La inițierea tratamentului cu Saxenda, trebuie luată în considerare scăderea dozei de insulină sau de medicamente care stimulează secreția de insulină administrate concomitent (cum ar fi sulfoniluree) pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de insulină sau de secretați insulinici (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani este limitată și utilizarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. Saxenda nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance de creatinină < 30 ml/min), incluzând pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este recomandată ajustarea dozei. Saxenda nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se va utiliza cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenți și copii cu vârsta de 6 și peste ani. Siguranța și eficacitatea Saxenda la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Saxenda se administrează numai subcutanat. Nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Saxenda se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de mese. Trebuie injectat la nivelul abdomenului, coapsei sau în partea superioară a brațului. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este preferabil ca Saxenda să fie injectat aproximativ în același moment al zilei, după ce a fost ales cel mai convenabil moment al zilei. Locurile de injectare trebuie alternate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.8).

Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la liraglutid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Nu există experiență clinică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, prin urmare, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Siguranța și eficacitatea liraglutid pentru scădere ponderală nu au fost stabilite la pacienții:

- cu vârsta de 75 ani sau peste;
- care urmează un tratament cu alte medicamente pentru scădere ponderală;
- cu obezitate secundară unei afecțiuni endocrinologice, tulburărilor de alimentație sau tratamentului cu medicamente care pot determina creștere ponderală;

- cu insuficiență renală severă;
- cu insuficiență hepatică severă.

Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Liraglutid nu a fost investigat pentru scădere ponderală la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și, prin urmare, se va utiliza cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree.

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

S-au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agonști ai receptorilor GLP-1 sub anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

Pancreatită

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată.

Litiază biliară și colecistită

În studiile clinice cu privire la scăderea ponderală, o frecvență mai mare a litiazei biliare și colecistitei a fost observată la pacienții tratați cu liraglutid față de pacienții la care s-a administrat placebo. Faptul că scăderea ponderală semnificativă poate crește riscul de litiază biliară și, astfel, de colecistită, explică numai parțial frecvența crescută a acestor afecțiuni, asociată cu administrarea de liraglutid. Pentru litiază biliară și colecistită pot fi necesare spitalizare și colecistectomie. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice litiazei biliare și colecistitei.

Boala tiroidiană

În studiile clinice efectuate pentru diabetul tip 2, au fost raportate reacții adverse tiroidiene, cum este gușa, în mod particular la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. Prin urmare, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli tiroidiene.

Frecvența cardiacă

S-a observat o creștere a frecvenței cardiace la pacienții la care se administrează liraglutid în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Frecvența cardiacă trebuie monitorizată la intervale regulate, în conformitate cu practica clinică uzuală. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la simptomele cauzate de creșterea frecvenței cardiace (palpitații sau senzație de bătăi accelerate în repaus). Pentru pacienții care prezintă o creștere susținută, relevantă clinic, a frecvenței cardiace de repaus, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Deshidratare

La pacienții tratați cu agonști ai receptorului GLP-1 au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutid trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita pierderea lichidiană.

Hipoglicemia la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează liraglutid în asociere cu insulină și/sau sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de insulină și/sau sulfoniluree.

Copii și adolescenți

Au fost raportate episoade de hipoglicemie clinic semnificative la adolescenții (≥ 12 ani) tratați cu liraglutid. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice ale hipoglicemiei și măsurile necesare.

Hiperglicemia la pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină

La pacienții cu diabet zaharat, Saxenda nu trebuie utilizat ca substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți după întreruperea rapidă sau reducerea dozei de insulină (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Saxenda conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, liraglutid a prezentat un potențial redus de interacțiuni farmacocinetice cu alte substanțe active metabolizate de citocromul P450 (CYP) și de legare de proteinele plasmatică.

Ușoara încetinire a golirii gastrice datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

S-au efectuat studii privind interacțiunile cu liraglutid 1,8 mg. Efectul asupra ratei de golire gastrică a fost echivalent între doza de 1,8 mg și cea de 3,0 mg liraglutid (paracetamol $ASC_{0-300 \text{ min}}$). Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina și alte medicamente cumarinice

Nu a fost efectuat un studiu de interacțiune. O interacțiune clinică relevantă cu substanțe active cu solubilitate mică sau cu indice terapeutic îngust, cum este warfarina, nu poate fi exclusă. După inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici, se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutid nu a modificat expunerea totală de paracetamol după o doză unică de 1000 mg. $C_{\max}$ de paracetamol a scăzut cu 31%, iar $t_{\max}$ mediu a fost întârziat cu până la 15 min. Nu este necesară ajustarea dozei la utilizarea concomitentă a paracetamolului.

Atorvastatină

După administrarea dozei unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la atorvastatină 40 mg. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează împreună cu liraglutid. Cu liraglutid, $C_{\max}$ a atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar $t_{\max}$ mediu a fost întârziat între 1 h și 3 h.

Griseofulvină

După administrarea dozei unice de griseofulvină 500 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. C_{max} a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar t_{max} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și a altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxină

Administrarea dozei unice de digoxină 1 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a digoxinei cu 16%; C_{max} a scăzut cu 31%. T_{max} mediu al digoxinei fost întârziat de la 1 h la 1,5 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină.

Lisinopril

Administrarea dozei unice de lisinopril 20 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a lisinoprilului cu 15%; C_{max} a scăzut cu 27%. Cu liraglutid, t_{max} mediu al lisinoprilului a fost întârziat de la 6 h la 8 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea dozei unice a unui contraceptiv oral, liraglutid a redus C_{max} de etinilestradiol și levonorgestrel cu 12% și respectiv 13%, iar t_{max} a fost întârziat cu 1,5 h pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. Prin urmare, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi afectat la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea liraglutid la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă liraglutid se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că excreția în lapte a liraglutid și a metaboliților cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidențiat o scădere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de experiență, Saxenda nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În afară de o ușoară descreștere a numărului de nidații viabile, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Saxenda nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară amețeli, mai ales, în primele 3 luni de tratament cu Saxenda. Dacă apar amețeli, conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie să fie exercitată cu precauție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Saxenda a fost evaluat din punct de vedere al siguranței în 5 studii dublu-orb, placebo, controlate care au înrolat 5813 pacienți adulți cu exces ponderal sau obezitate cu cel puțin o co-morbiditate legată de greutate. În general, reacțiile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Saxenda (67,9%) (vezi mai jos pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse raportate la adulți. Reacțiile adverse asociate sunt prezentate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la adulți

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemia*	Deshidratare		
Tulburări psihice		Insomnie**			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Disgeuzie			
Tulburări cardiace			Tahicardie		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Diaree Constipație	Xerostomie Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Durere în abdomenul superior Flatulență Eructații Distensie abdominală	Pancreatită*** Evacuare gastrică întârziată****		Ocluzie intestinală†
Tulburări		Litiază biliară***	Colecistită***		

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
hepatobiliare					
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	Urticarie		Amiloidoză cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare				Insuficiență renală acută Afectarea funcției renale	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții adverse la nivelul locului de injectare Astenie Oboseală	Stare generală de rău		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei			

*Hipoglicemia (pe baza simptomelor raportate de pacienți și neconfirmate prin determinarea glicemiei), raportată la pacienții fără diabet zaharat tip 2 tratați cu Saxenda, în asociere cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Pentru mai multe informații, vezi mai jos pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

**Insomnia a fost observată în special în primele 3 luni de tratament.

***Vezi pct. 4.4.

****Din studiile clinice controlate, de fază 2, 3a și 3b.

†RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

Hipoglicemia la pacienți fără diabet zaharat de tip 2

În studiile clinice la pacienții supraponderali sau obezi fără diabet zaharat tip 2 tratați cu Saxenda în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice, nu au fost raportate reacții de hipoglicemie severă (care să necesite asistența unei alte persoane). Simptomele de evenimente hipoglicemice au fost raportate de 1,6% dintre pacienții tratați cu Saxenda și la 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; cu toate acestea, aceste evenimente nu au fost confirmate prin determinări ale glicemiei. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară.

Hipoglicemia la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Într-un studiu clinic la pacienți supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu Saxenda în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice, hipoglicemia severă (care să necesite asistența unei alte persoane) a fost raportată de 0,7% dintre pacienții tratați cu Saxenda și numai la pacienții tratați concomitent cu sulfoniluree. De asemenea, la acești pacienți hipoglicemia simptomatică documentată a fost raportată de 43,6% dintre pacienți tratați cu Saxenda și la 27,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Printre pacienții care nu sunt tratați concomitent cu sulfoniluree, 15,7% dintre pacienții tratați cu Saxenda și 7,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate (definite ca glucoză plasmatică $\leq 3,9$ mmol/l însoțită de simptome).

Hipoglicemia la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină

Într-un studiu clinic la pacienți supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2, tratați cu insulină și liraglutid 3,0 mg/zi, în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice și până la 2 medicamente antidiabetice orale, hipoglicemia severă (care să necesite asistența unei alte persoane) a fost raportată de 1,5% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi. În acest studiu, hipoglicemia simptomatică

documentată (definită ca glicemie $\leq 3,9$ mmol/l însoțită de simptome) a fost raportată de 47,2% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi și de 51,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Printre pacienții care sunt tratați concomitent cu sulfoniluree, 60,9% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi și 60,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate.

Reacții adverse gastrointestinale

Cele mai multe episoade de evenimente gastro-intestinale au fost ușoare până la moderate, tranzitorii și majoritatea nu au dus la întreruperea tratamentului. Reacțiile au apărut de obicei în timpul primelor săptămâni de tratament și s-au diminuat în câteva zile sau săptămâni de tratament continuu.

Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu Saxenda.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu Saxenda.

Insuficiență renală acută

La pacienții tratați cu agonști de receptor GLP-1 au fost raportate cazuri cu insuficiență renală acută. Majoritatea evenimentelor raportate au apărut la pacienți care au manifestat greață, vărsături sau diaree care au condus la hipovolemie (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice

Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edeme au fost raportate la utilizarea după punerea pe piață a liraglutid. Reacțiile anafilactice pot pune viața în pericol. Dacă o reacție anafilactică este suspectată, administrarea de liraglutid trebuie oprită și tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse la locul de injectare

La pacienții tratați cu Saxenda au fost raportate reacții la locul de injectare. De obicei, aceste reacții au fost ușoare și tranzitorii și majoritatea au dispărut în timpul tratamentului.

Tahicardie

În studiile clinice, tahicardia a fost raportată la 0,6% dintre pacienții tratați cu Saxenda și la 0,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară sau moderată. Evenimentele au fost izolate și în cea mai mare parte au fost rezolvate pe parcursul tratamentului cu Saxenda.

Amiloidoză cutanată

Amiloidoză cutanată poate apărea la locul de injectare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți cu obezitate, cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani, 125 de pacienți au fost tratați cu Saxenda timp de 56 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenții cu obezitate au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Vărsăturile au apărut cu o frecvență de 2 ori mai mare la pacienții adolescenți comparativ cu pacienții adulți.

Procentul pacienților care au raportat cel puțin un episod de hipoglicemie clinic semnificativă a fost mai mare cu liraglutid (1,6%) comparativ cu placebo (0,8%). Nu au apărut episoade hipoglicemice severe în studiu.

Într-un studiu clinic efectuat la copii cu obezitate, cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani (studiul clinic 4392), 56 de pacienți au fost tratați cu Saxenda timp de 56 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copiii cu obezitate au fost comparabile cu cele observate la populația de adolescenți și adulți.

Copiii au raportat mai multe evenimente gastrointestinale atât în grupul cu liraglutid, cât și în cel cu placebo, comparativ cu adolescenții și adulții, cu o creștere de 2 ori a incidenței vărsăturilor observată la copii comparativ cu adolescenții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Din studiile clinice și în urma utilizării după punerea pe piață a liraglutid au fost raportate supradoze de până la 72 mg (de 24 de ori doza de recomandată pentru scădere ponderală). Evenimentele raportate au inclus greață severă, vărsături severe și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie să stea sub observație pentru monitorizarea semnelor clinice de deshidratare și a glicemiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ02

Mecanism de acțiune

Liraglutid este un analog al peptidei 1 umane acilate asemănătoare glucagonului (GLP-1), cu structură de aminoacizi identică în proporție de 97% cu GLP-1 endogen uman. Liraglutid se leagă și activează receptorul GLP-1 (GLP-1R).

GLP-1 este un reglator fiziologic al apetitului și al ingestiei de alimente, dar mecanismul de acțiune exact nu este foarte clar. În studiile la animale, administrarea periferică de liraglutid a condus la absorbția în anumite regiuni cerebrale implicate în reglarea apetitului, unde liraglutid, prin activarea specifică a GLP-1R, a crescut semnalele cheie de sațietate și a scăzut semnalele cheie de foame, conducând astfel la scăderea greutății corporale.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați în locuri specifice la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și al rinichilor. Pe modelele de ateroscleroză la șoarece, liraglutid a împiedicat progresia plăcii la nivelul aortei și a redus inflamația la nivelul acesteia. În plus, liraglutid a avut un efect benefic asupra lipidelor plasmatic. Liraglutid nu a redus dimensiunea plăcii în cazul celor deja existente.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid scade greutatea corporală la om, în principal prin pierderea de grăsime cu o scădere relativă a grăsimii viscerale mai mare decât pierderea de grăsime subcutanată. Liraglutid reglează apetitul prin creșterea senzației de plenitudine și sațietate, scăzând în același timp senzația de foame și consumul prospectiv de alimente, determinând astfel un aport alimentar redus. Liraglutid nu crește consumul de energie, comparativ cu placebo.

Liraglutid stimulează secreția de insulină și scade secreția de glucagon într-un mod dependent de valorile glicemiei, determinând astfel scăderea valorilor glicemiei *à jeun* și post-prandiale. Efectul de scădere a glucozei este mai pronunțat la pacienții cu prediabet și diabet zaharat, comparativ cu pacienții cu valori normale ale glicemiei. Studiile clinice au sugerat că liraglutid îmbunătățește și susține funcția celulelor beta, conform HOMA-B și raportul proinsulină/insulină.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța liraglutid pentru scădere ponderală, împreună cu aportul caloric redus și activitate fizică crescută au fost studiate în patru studii clinice de fază 3, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, care au inclus în total 5358 de pacienți adulți.

- **Studiul 1 (SCALE obezitate și prediabet - 1839):** A fost stratificat un total de 3731 de pacienți obezi ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderali ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) cu dislipidemie și/sau hipertensiune arterială, în funcție de status-ul prediabet la screening și IMC la momentul inițial ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sau $< 30 \text{ kg/m}^2$). Toți cei 3731 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 56 săptămâni de tratament și 2254 pacienți cu prediabet la screening au fost randomizați pentru a li se administra tratament timp de 160 săptămâni. Ambele perioade de tratament au fost urmate de o perioadă de urmărire, de observație, de 12 săptămâni în care nu s-au administrat tratament/placebo. Intervenția asupra stilului de viață sub forma unui regim alimentar cu aport caloric redus și consiliere privind exercițiile fizice a constituit terapia de bază pentru toți pacienții.
Partea de 56 săptămâni din studiul 1 a evaluat reducerea masei corporale la toți cei 3731 pacienți randomizați (2590 pacienți au finalizat studiul).
Partea de 160 săptămâni din studiul 1 a evaluat timpul până la debutul diabetului zaharat de tip II la cei 2254 pacienți randomizați cu prediabet (1128 pacienți au finalizat studiul).
- **Studiul 2 (SCALE diabet - 1922):** Un studiu randomizat de 56 de săptămâni care a evaluat scăderea ponderală la 846 de pacienții obezi și supraponderali (628 au finalizat studiul), cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat (HbA_{1c} cu valori cuprinse între 7 și 10%).
Tratamentul de fond la începutul studiului a fost fie numai prin regim alimentar și exercițiul fizic, fie metformină, sulfoniluree sau glitazonă administrate în monoterapie sau orice combinație a celor de mai sus.
- **Studiul 3 (SCALE apnee în somn - 3970):** Un studiu randomizat de 32 de săptămâni care a evaluat severitatea apneei în somn și scăderea ponderală la 359 de pacienții obezi (276 au finalizat studiul), cu apnee obstructivă de somn moderată sau severă.
- **Studiul 4 (SCALE întreținere - 1923):** Un studiu randomizat de 56 săptămâni care a evaluat menținerea greutății și scăderea ponderală la 422 pacienții obezi și supraponderali (305 au finalizat studiul) cu hipertensiune arterială sau dislipidemie după o scădere ponderală anterioară de $\geq 5\%$ indusă de un regim alimentar hipocaloric.

Greutatea corporală

În urma tratamentului cu liraglutid s-a obținut o scădere ponderală mai mare comparativ cu placebo, la pacienții obezi/supraponderali în toate grupurile studiate. În cadrul populației studiate, mai mulți pacienți în tratament cu liraglutid au realizat o scădere în greutate cu $\geq 5\%$ și $> 10\%$ comparativ cu placebo (tabelele 5-7). În partea de 160 săptămâni din studiul 1, scăderea în greutate a apărut mai ales în primul an și s-a menținut în cele 160 de săptămâni. În studiul 4, mai mulți pacienți și-au menținut scăderea ponderală realizată înainte de începerea tratamentului cu liraglutid comparativ cu placebo (81,4%, respectiv 48,9%). Date specifice cu privire la scăderea ponderală, pacienții care au răspuns, evoluția în timp și distribuția cumulativă a modificărilor ponderale (%) din studiile 1-4 sunt prezentate în tabelele 5-9 și figurile 1, 2 și 3.

Scăderea ponderală după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (3,0 mg)

Pacienții cu răspuns precoce au fost definiți ca pacienți care au atins o scădere ponderală $\geq 5\%$ după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (4 săptămâni cu creșterea dozei și 12 săptămâni cu doza de tratament). În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, 67,5% au realizat o scădere ponderală de $\geq 5\%$ după 12 săptămâni. În studiul 2, 50,4% au realizat o scădere ponderală de $\geq 5\%$ după 12 săptămâni. Prin continuarea tratamentului cu liraglutid, 86,2% dintre acești pacienți cu răspuns

precoce se estimează că vor obține o scădere ponderală de $\geq 5\%$ și 51% se estimează că vor obține o scădere ponderală de $\geq 10\%$ după 1 an de tratament. Scăderea medie în greutate estimată la pacienții cu răspuns precoce care au finalizat 1 an de tratament este de 11,2% din masa corporală inițială (9,7% pentru bărbați și 11,6% pentru femei). În cazul pacienților care au obținut o scădere ponderală $< 5\%$ după 12 săptămâni de administrare a dozei de tratament de liraglutid, proporția pacienților care nu au atins o scădere ponderală $\geq 10\%$ după 1 an este de 93,4%.

Controlul glicemiei

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătățit în mod semnificativ parametrii glicemici în rândul subpopulațiilor cu glicemie normală, prediabet și diabet zaharat de tip 2. În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, mai puțini pacienți tratați cu liraglutid au dezvoltat diabet zaharat de tip 2, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,2% comparativ cu 1,1%). Mai mulți pacienți cu prediabet la momentul inițial au inversat progresia afecțiunii, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (69,2% comparativ cu 32,7%). În partea de 160 săptămâni din studiul 1, criteriul de evaluare final principal a fost proporția de pacienți care au prezentat debutul diabetului zaharat de tip 2, evaluat ca timp până la debut. În săptămâna 160, în timp ce se aflau sub tratament, 3% tratați cu Saxenda și 11% tratați cu placebo au fost diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Timpul estimat până la debutul diabetului zaharat de tip 2 pentru pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg a fost de 2,7 ori mai lung (cu un interval de încredere de 95% [1,9, 3,9]) și riscul relativ de apariție a diabetului zaharat de tip 2 a fost de 0,2 pentru liraglutid comparativ cu placebo.

Factori de risc cardiometabolic

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătățit în mod semnificativ tensiunea arterială sistolică și circumferința taliei, comparativ cu placebo (tabelele 5, 6 și 7).

Indicele apnee-hipopnee (IAH)

Tratamentul cu liraglutid a redus semnificativ severitatea apneei obstructive în somn, conform evaluării modificărilor față de valoarea inițială a IAH, comparativ cu placebo (tabelul 8).

Tabelul 5 Studiul 1: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 56

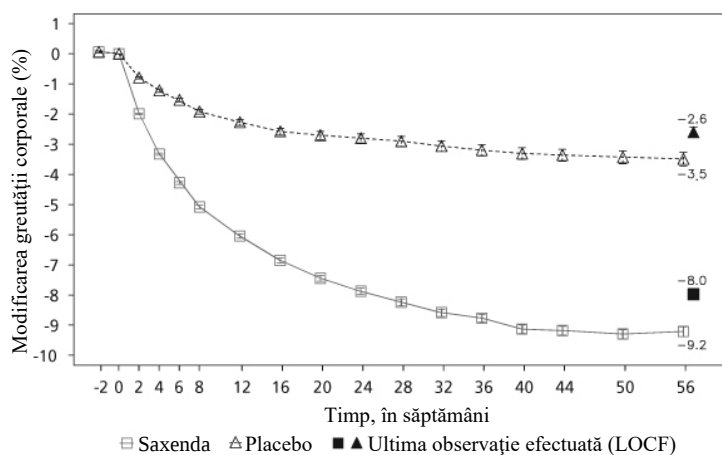
	Saxenda (N=2437)		Placebo (N=1225)		Saxenda comparativ cu placebo
Greutatea corporală					
Inițial, kg (DS)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-
Modificare medie în săptămâna 56, % (ÎI 95%)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (ÎI 95%)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)
Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a greutateii corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)
Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutateii corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Glicemia și factori de risc cardiometabolic					
	Inițial	Modificare	Inițial	Modificare	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, (mmol/l)	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Tensiunea arterială sistolică, mm Hg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Tensiunea arterială diastolică, mm Hg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Circumferință talie, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ / $>10\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. ÎI=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviația standard.

Tabelul 6 Studiul 1: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 160

	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda comparativ cu placebo		
Greutatea corporală					
Inițial, kg (DS)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Modificare medie în săptămâna 160, % (Î 95%)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Modificare medie în săptămâna 160, kg (Î 95%)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a greutății corporale în săptămâna 160, % (Î 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutății corporale în săptămâna 160, % (Î 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Glicemia și factori de risc cardiometabolic					
	Inițial	Modifi-care	Inițial	Modifi-care	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Tensiunea arterială sistolică, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Tensiunea arterială diastolică, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circumferință talie, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 160 sunt valori medii estimate, iar comparațiile între tratamente în săptămâna 160 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. ** p<0,0001. Î=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviația standard.



Valori observate pentru pacienți care finalizează fiecare vizită programată

Figura 1 Modificarea greutății corporale (%) față de valoarea inițială, în funcție de timp, în studiul 1 (0–56 săptămâni)

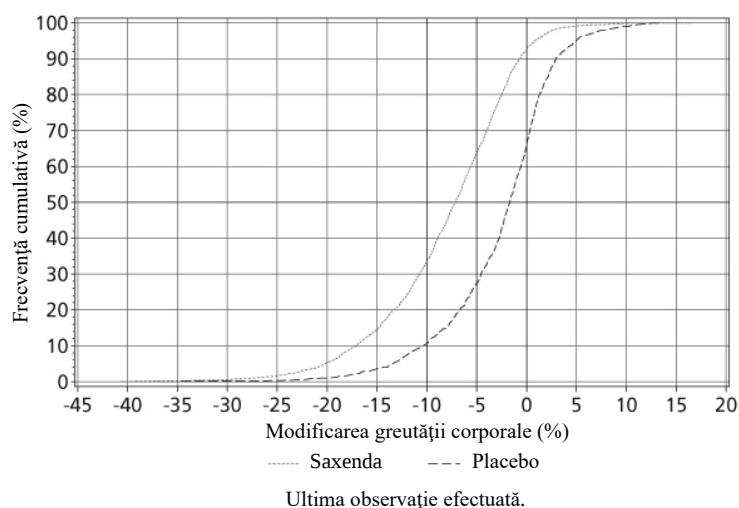


Figura 2 Distribuția cumulativă asupra modificărilor în greutate (%) după 56 de săptămâni de tratament în studiul 1

Tabelul 7 Studiul 2: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 56

	Saxenda (N=412)	Placebo (N=211)	Saxenda comparativ cu placebo		
Greutatea corporală					
Inițial, kg (DS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Modificare medie în săptămâna 56, % (ÎÎ 95%)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Modificare medie în săptămâna 56, kg (ÎÎ 95%)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a greutății corporale în săptămâna 56, % (ÎÎ 95%)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutății corporale în săptămâna 56, % (ÎÎ 95%)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glicemia și factori de risc cardiometabolic					
	Inițial	Modificare	Inițial	Modificare	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, (mmol/l)	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Tensiunea arterială sistolică, mm Hg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Tensiunea arterială diastolică, mm Hg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circumferință talie, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ / $>10\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. ÎI=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviația standard.

Tabelul 8 Studiul 3: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală și indicele apnee-hipopnee în săptămâna 32

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda comparativ cu placebo		
Greutatea corporală					
Inițial, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Modificare medie în săptămâna 32, % (Î 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Modificare medie în săptămâna 32, kg (Î 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a greutății corporale în săptămâna 32, % (Î 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutății corporale în săptămâna 32, % (Î 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Inițial	Modificare	Inițial	Modificare	
Indicele apnee-hipopnee, evenimente/oră	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 32 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 32 sunt diferențele estimate între tratamente (Î 95%). Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * $p < 0,05$.

** $p < 0,0001$. Î=interval de încredere. DS=deviația standard.

Tabelul 9 Studiul 4: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală în săptămâna 56

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda comparativ cu placebo
Inițial, kg (DS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Modificare medie în săptămâna 56, % (Î 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (Î 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a greutății corporale în săptămâna 56, % (Î 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporția pacienților cu pierdere $>10\%$ a greutății corporale în săptămâna 56, % (Î 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate, iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. ** $p < 0,0001$. Î=intervale de încredere. DS=deviația standard.

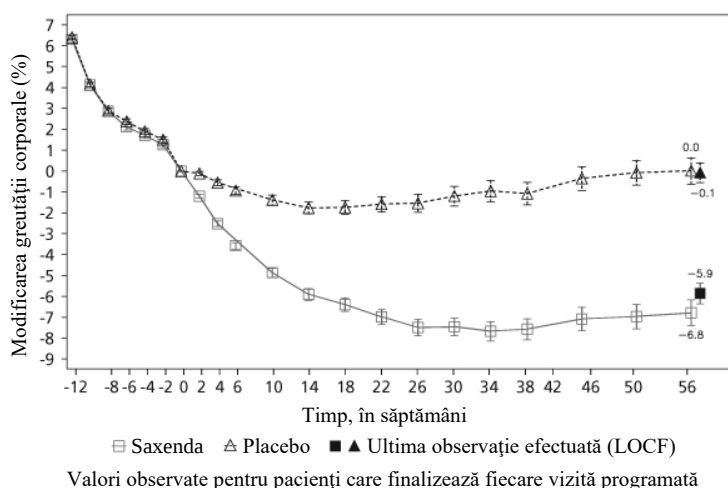


Figura 3 Modificarea greutății corporale (%) față de randomizare (săptămâna 0), în funcție de timp, în studiul 4

Înainte de săptămâna 0, pacienții au fost tratați numai prin regim alimentar hipocaloric și exerciții fizice. În săptămâna 0, pacienții au fost randomizați pentru a utiliza Saxenda sau placebo.

Imunogenitate

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În studiile clinice, 2,5% dintre pacienții tratați cu liraglutid au dezvoltat anticorpi anti-liraglutid. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacității de liraglutid.

Evaluare cardiovasculară

Evenimente adverse cardiovasculare importante (MACE) au fost adjudecate de către un grup independent extern de experți și definite ca infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal și deces de cauză cardiovasculară. În toate studiile clinice pe termen lung cu Saxenda, au existat 6 MACE pentru pacienții tratați cu liraglutid și 10 MACE pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ și ÎI 95% este 0,33 [0,12; 0,90] pentru liraglutid versus placebo. O creștere medie a frecvenței cardiace de la valoarea inițială de 2,5 bătăi pe minut (variind în studii între 1,6 și 3,6 bătăi pe minut), a fost observată cu liraglutid în studiile clinice de fază 3. Frecvența cardiacă a atins punctul maxim după aproximativ 6 săptămâni. Impactul clinic pe termen lung a acestei creșteri medii a frecvenței cardiace nu a fost stabilit. Modificarea frecvenței cardiace a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu liraglutid (vezi pct. 4.4).

Studiul clinic *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results* (LEADER) a înrolat 9340 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat. Marea majoritate a acestora aveau boală cardiovasculară existentă. Pacienții au fost alocați în mod aleatoriu fie în brațul de tratament cu liraglutid administrat în doză zilnică de până la 1,8 mg (4668) sau în brațul în care s-a administrat placebo (4672), în ambele cazuri cu terapie standard de fond.

Durata expunerii a fost cuprinsă între 3,5 și 5 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 8,7 și s-a îmbunătățit după 3 ani cu 1,2% la pacienții alocați pentru tratament cu liraglutid și cu 0,8% la pacienții alocați pentru a li se administra placebo. Criteriul final principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricărui eveniment advers cardiovascular major (*major adverse cardiovascular events*, MACE): deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular neletal.

Liraglutid a redus semnificativ rata de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (criteriu final principal privind evenimentele, MACE) comparativ cu placebo (3,41 comparativ cu 3,90 per 100 pacient ani de monitorizare în grupele cu liraglutid și, respectiv, placebo) cu o reducere a riscului de 13%, RR 0,87, [0,78; 0,97] [ÎI 95%] (p=0,005) (vezi figura 4).

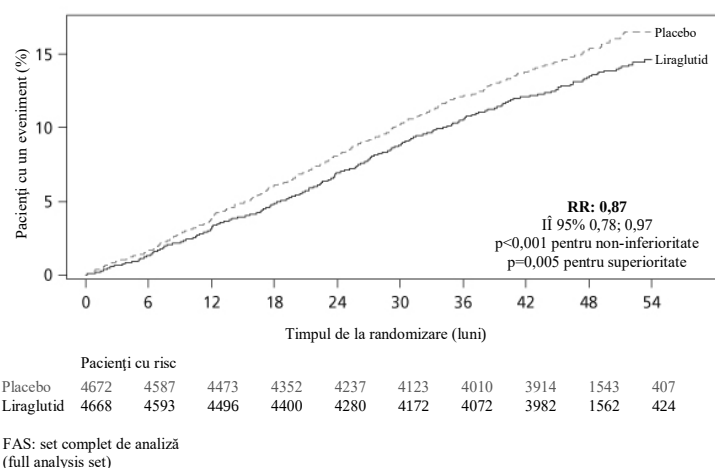


Figura 4 Diagrama Kaplan Meier a timpului până la primul MACE – populația FAS

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb care a comparat eficacitatea și siguranța Saxenda cu placebo, în ceea ce privește scăderea ponderală la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu obezitate, Saxenda a fost superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea greutateii corporale (evaluat ca Scor de Deviație Standard IMC) după 56 de săptămâni de tratament (tabelul 10).

O proporție mai mare de pacienți a obținut reduceri ale IMC cu $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ cu liraglutid față de placebo, precum și reduceri mai mari ale IMC mediu și ale greutateii corporale (tabelul 10). După 26 de săptămâni, în perioada de urmărire a medicamentului în afara studiului, recăștigarea greutateii a fost observată cu liraglutid în comparație cu placebo (tabelul 10).

Tabelul 10 Studiul 4180: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală și a IMC în săptămâna 56 și modificări ale IMC SDS din săptămâna 56 până în săptămâna 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda comparativ cu placebo
IMC SDS			
Inițial, IMC SDS (DS)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Modificare medie în săptămâna 56 (IÎ 95%)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Săptămâna 56, IMC SDS (DS)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Modificare medie din săptămâna 56 până în săptămâna 82, IMC SDS (IÎ 95%)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Greutatea corporală			
Inițial, kg (DS)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Modificare medie în săptămâna 56, % (IÎ 95%)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (IÎ 95%)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
IMC			
Inițial, kg/m ² (DS)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Modificare medie în săptămâna 56, kg/m ² (IÎ 95%)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda comparativ cu placebo
Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (ÎI 95%)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporția pacienților cu pierdere $\geq 10\%$ a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (ÎI 95%)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru IMC SDS, greutatea corporală și IMC, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate) iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru IMC SDS valorile în săptămâna 56 sunt medii, modificările din săptămâna 56 până la săptămâna 82 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate), iar comparațiile între tratamente în săptămâna 82 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru procentul de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ din valoarea IMC față de momentul inițial, sunt prezentate valori estimative ale riscurilor relative. Valorile lipsă au fost imputate de la brațul placebo pe baza unui salt (x100), făcând trimitere la metoda imputării multiple.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. ÎI=interval de încredere. DS=deviația standard.

Pe baza tolerabilității, 103 pacienți (82,4%) au crescut doza și au rămas la doza de 3,0 mg, 11 pacienți (8,8%) au crescut doza și au rămas la doza de 2,4 mg, 4 pacienți (3,2%) au crescut doza și au rămas la doza de 1,8 mg, 4 pacienți (3,2%) au crescut doza și au rămas la doza de 1,2 mg, iar 3 pacienți (2,4%) au rămas la doza de 0,6 mg.

Nu s-au evidențiat efecte asupra creșterii sau dezvoltării pubertare după 56 de săptămâni de tratament.

Într-un studiu dublu-orb cu durata de 16 săptămâni, urmat de o fază de extensie deschisă a studiului, cu durata de 36 săptămâni, au fost evaluate eficacitatea și siguranța Saxenda la copii și adolescenți cu sindrom Prader-Willi și obezitate. Studiul a inclus 32 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani (partea A) și 24 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani (partea B). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra Saxenda sau placebo. Pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg au început creșterea dozei de la o doză mai mică; respectiv de la 0,3 mg în loc de 0,6 mg și, pentru aceștia, doza a fost crescută până la o doză maximă de 2,4 mg.

Diferențele estimate între tratamente, din punct de vedere al IMC SDS mediu la 16 săptămâni (partea A: -0,20 comparativ cu -0,13, partea B: -0,50 comparativ cu -0,44) și 52 de săptămâni (partea A: -0,31 comparativ cu -0,17, partea B: -0,73 comparativ cu -0,67), au fost comparabile între Saxenda și placebo.

Nu au fost observate măsuri suplimentare privind siguranța în cadrul acestui studiu.

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 56 de săptămâni, 82 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani, cu obezitate, au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi liraglutid 3,0 mg sau placebo o dată pe zi. Toți pacienții au primit consiliere privind o alimentație sănătoasă și activitatea fizică pe parcursul studiului.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 56), îmbunătățirea IMC-ului cu liraglutid a fost superioară și semnificativă clinic în comparație cu placebo (vezi Tabelul 11). În plus, o proporție mai mare de pacienți au obținut o reducere a IMC $\geq 5\%$ cu liraglutid în comparație cu placebo (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11 SCALE KIDS 4392: Rezultate în săptămâna 56

	Saxenda (N=56)	Placebo (N=26)	Saxenda comparativ cu placebo
IMC			
Inițial, media IMC, kg/m ² (DS)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Modificare medie, % (ÎI 95%)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56, -3,24)
Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % OR (ÎI 95%)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36, 28,79)
Greutatea corporală			
Inițial, media kg (DS)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	

	Saxenda (N=56)	Placebo (N=26)	Saxenda comparativ cu placebo
Modificare medie, % (Î 95%)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

IMC: Indicele masei corporale, DS: Deviația standard, IC: Interval de încredere;

Pentru IMC și greutatea corporală, valorile inițiale sunt medii, modificările față de valoarea inițială la săptămâna 56 sunt medii estimate (metoda celor mai mici pătrate), iar contrastele de tratament la săptămâna 56 sunt diferențe de tratament estimate. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ din IMC-ul inițial, sunt prezentate rapoartele de șanse estimate. ANCOVA: Răspunsurile din săptămâna 56 au fost analizate utilizând o analiză a modelului de covarianță cu tratament randomizat, grupuri de stratificare (sex și stadiul Tanner la momentul inițial) și interacțiunea dintre grupurile de stratificare ca factori și valoarea inițială a criteriului de evaluare respectiv ca covariabilă. RD-MI: Observațiile lipsă au fost imputate multiple (x1000) de la participanții recuperați, indiferent de brațul de tratament randomizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutid după administrarea subcutanată a fost lentă, atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ 11 ore de la administrare. Concentrația plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru ($ASC_{\tau/24}$) a atins aproximativ 31 nmol/l la pacienții obezi (IMC 30-40 kg/m²) în urma administrării a 3 mg liraglutid. Expunerea la liraglutid a crescut proporțional cu doza. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție după administrarea subcutanată este de 20-25 l (pentru o persoană cu o greutate de aproximativ 100 kg). Liraglutid se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice (>98%).

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid [³H] subiecților sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori ($\leq 9\%$ și $\leq 5\%$ din radioactivitatea plasmatică totală).

Eliminare

Liraglutid este metabolizat endogen asemănător metabolizării proteinelor mari, fără a fi folosit ca principală cale de eliminare un anumit organ. După o doză de liraglutid-[³H], nu s-a detectat liraglutid intact în urină și fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutid, în urină și materii fecale (6% și respectiv 5%). Substanța radioactivă din urină și materii fecale a fost excretată mai ales în primele 6-8 zile și a corespuns cu trei metaboliți minori.

După administrarea subcutanată a unei singure doze de liraglutid, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 0,9-1,4 l/h, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Vârsta nu are niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid pe baza rezultatelor obținute într-o analiză farmacocinetică populațională a datelor de la pacienți supraponderali și obezi (cu vârsta cuprinsă între 18 și 82 ani). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sex

Pe baza rezultatelor analizelor populaționale farmacocinetice, femeile au un clearance al liraglutid ajustat în funcție de greutate cu 24% mai mic, comparativ cu bărbații. Pe baza datelor de răspuns la expunere, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Apartenență etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți care a inclus pacienți supraponderali și obezi aparținând rasei albe, negre, galbene și hispanice/non-hispanice, apartenența etnică nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Greutatea corporală

Expunerea la liraglutid scade odată cu creșterea greutății corporale inițiale. Doza de 3,0 mg pe zi de liraglutid a conferit o expunere sistemică adecvată într-un interval de greutate corporală de 60-234 kg, evaluat în studiile clinice ca răspuns la expunere. Expunerea la liraglutid nu a fost studiată la pacienți cu o masă corporală >234 kg.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13-23% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Insuficiență renală

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33%, 14%, 27% și respectiv 26%, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, Cl_{Cr} 50-80 ml/min), moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/min), severă (Cl_{Cr} <30 ml/min) și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru liraglutid 3,0 mg au fost evaluate în studiile clinice pentru pacienții adolescenți cu obezitate, cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani (134 pacienți cu greutatea corporală de 62-178 kg).

Expunerea la liraglutid a adolescenților (vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani) a fost similară cu cea a adulților cu obezitate.

Proprietățile farmacocinetice au fost de asemenea evaluate într-un studiu clinic de farmacologie la populația pediatrică cu obezitate cu vârsta de 7-11 ani (13 pacienți, greutate corporală 54-87 kg). Expunerea asociată cu 3,0 mg liraglutid este considerată a fi comparabilă între copii cu vârsta cuprinsă între 7 până la 11 ani, adolescenți și adulți cu obezitate, după corecția pentru greutatea corporală.

Proprietățile farmacocinetice ale liraglutid 3,0 mg au fost, de asemenea, evaluate în studii clinice la copii cu obezitate cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani (59 de pacienți, greutate corporală 35 - 114 kg). Expunerea la liraglutid la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) a fost mai mare decât cea la adulți și adolescenți. După corectarea în funcție de greutatea corporală, expunerea a fost similară cu cea observată la adulți și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

În studiile pentru determinarea carcinogenității, efectuate pe o durată de doi ani, la șobolani și șoareci, s-a observat apariția de tumori neplăcute ale celulelor C tiroidiene. La șobolani nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuțele tratate timp de 20 de luni. Aceste efecte la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este posibil să fie mică dar nu poate fi exclusă complet. Nu au fost identificate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare indirecte în ceea ce privește fertilitatea, ci doar o ușoară creștere a mortalității embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de liraglutid

în cursul perioadei de mijloc a gestației a determinat o scădere a greutateii mamei și a creșterii fetoșilor, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la șobolani și modificări la nivelul scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolani expuși la liraglutid și a persistat în perioada ulterioară alăptării, în grupul cărui i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte datorată unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantității de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

La puii de șobolan, liraglutid a cauzat întârzierea maturării sexuale atât la masculi, cât și la femele, la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere a oricărui sex sau asupra capacității femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat
Propilenglicol
Fenol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Amestecarea Saxenda cu alte medicamente poate duce la degradarea liraglutid. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

După prima utilizare: 1 lună

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).
A nu se congela.
A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C–8°C).
A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă tip 1) cu piston (bromobutil) și folie laminată din cauciuc (bromobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut, multidoză, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, poliacetat, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Fiecare stilou injector conține 3 ml soluție și poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg și 3,0 mg.

Mărimi de ambalaj de 1, 3 sau 5 stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția nu trebuie utilizată dacă nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Saxenda nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Stiloul injector este conceput pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu o lungime de până la 8 mm și cu un calibru de 32G.

Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare după fiecare injectare și să păstreze stiloul injector fără acul de injectare atașat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea și scurgerea soluției. De asemenea, se asigură precizia dozării.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/992/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 martie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danemarca

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
2880 Bagsværd
Danemarca

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
2880 Bagsværd
Danemarca

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Saxenda 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut
liraglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector preumplut conține liraglutid 18 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector

3 stilouri injectoare

5 stilouri injectoare

Fiecare stilou injector conține 3 ml soluție și poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg și 3,0 mg

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Stiloul injector este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist

Acele nu sunt incluse

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector cu un ac atașat

A se utiliza de către o singură persoană

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați stiloul injector după 1 lună de la prima utilizare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

După prima utilizare a stiloului injector, a se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider

A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danemarca

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Saxenda

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Saxenda 6 mg/ml soluție injectabilă
liraglutid
Administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL ÎN FUNCȚIE DE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Saxenda 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut liraglutid

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Saxenda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Saxenda
3. Cum să utilizați Saxenda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Saxenda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Saxenda și pentru ce se utilizează

Ce este Saxenda

Saxenda este un medicament indicat pentru scăderea în greutate, care conține substanța activă liraglutid. Este similar cu un hormon secretat în mod normal denumit peptida-1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), care este eliberat din intestin după masă. Saxenda funcționează prin acțiunea asupra receptorilor cerebrali care controlează apetitul, inducând senzația de sațietate și reducerea senzației de foame. Acest lucru vă poate ajuta să mâncați mai puține alimente și să scădeți în greutate.

Pentru ce se utilizează Saxenda

Saxenda este folosit pentru scăderea în greutate, în completarea regimului alimentar și a exercițiilor fizice, la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, care au

- un IMC de 30 kg/m² sau mai mare (obezitate) și
- un IMC între 27 kg/m² și mai mic de 30 kg/m² (supraponderali) și probleme de sănătate legate de greutate (cum ar fi diabet zaharat, hipertensiune arterială, valori anormale ale grăsimilor în sânge sau probleme respiratorii în timpul somnului denumite „apnee obstructivă în somn”).

IMC (Indicele de Masă Corporală) este o măsură a greutății în raport cu înălțimea.

Puteți să continuați să utilizați Saxenda doar dacă, după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0 mg/ zi, ați pierdut cel puțin 5% din greutatea dumneavoastră inițială (vezi pct. 3). Adresați-vă medicului înainte de a continua.

Saxenda poate fi folosit pentru scăderea în greutate, în completarea unei alimentații sănătoase și a unei activități fizice crescute, la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au:

- obezitate (diagnosticată de către medicul dumneavoastră)
- greutate corporală de peste 60 kg

Tratamentul cu Saxenda trebuie continuat doar dacă ați pierdut cel puțin 4% din IMC după 12 săptămâni cu doza de 3,0 mg/zi sau doza maximă tolerată (vezi pct. 3). Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a continua tratamentul.

Saxenda este indicat pentru scăderea în greutate, în completarea unei alimentații sănătoase și a unei activități fizice crescute la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani cu:

- obezitate (diagnosticată de către medicul dumneavoastră)
- greutate corporală ≥ 45 kg

Tratamentul cu Saxenda trebuie continuat doar dacă ați pierdut cel puțin 4% din IMC după 12 săptămâni cu doza de 3,0 mg/zi sau doza maximă tolerată (vezi pct. 3). Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a continua tratamentul.

Regim alimentar și exercițiile fizice

Medicul dumneavoastră vă va introduce într-un program de regim alimentar și exerciții fizice. Rămâneți în acest program în timpul tratamentului cu Saxenda.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Saxenda

Nu utilizați Saxenda

- dacă sunteți alergic la liraglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Saxenda, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Utilizarea Saxenda nu este recomandată la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Experiența utilizării acestui medicament la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste este limitată. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

Experiența utilizării acestui medicament la pacienții cu boli ale rinichilor este limitată. Dacă aveți o afecțiune a rinichilor sau dacă vi se efectuează dializă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Experiența utilizării acestui medicament la pacienții cu boli ale ficatului este limitată. Dacă aveți probleme cu ficatul, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Acest medicament nu este recomandat în cazul în care aveți o afecțiune gastrointestinală severă care poate întârzia golirea gastrică (denumită gastropareză) sau dacă aveți o boală inflamatorie intestinală.

Dacă știți că urmează să fiți supus unei operații chirurgicale în care veți fi anesteziat (adormit), vă rugăm să spuneți medicului că luați Saxenda.

Persoane cu diabet zaharat

Dacă aveți diabet zaharat, nu utilizați Saxenda ca înlocuitor pentru insulină.

Infламаția pancreasului

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Vezică biliară inflamată și pietre ale vezicii biliare

Dacă aveți o scădere în greutate importantă, sunteți expuși riscului de formare a pietrelor în vezica biliară și, în consecință, inflamația vezicii biliare. Întrerupeți utilizarea Saxenda și adresați-vă imediat medicului dacă aveți o durere severă în partea superioară a abdomenului, în general mai intensă în partea dreaptă sub coaste. Durerea poate difuza către spate sau șoldul drept. Vezi pct. 4.

Afecțiune a tiroidei

Adresați-vă medicului dacă aveți o afecțiune a tiroidei inclusiv noduli ai tiroidei sau creșterea glandei tiroide.

Frecvența de bătaie a inimii

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți palpitații (conștientizați bătăile inimii) sau dacă aveți o senzație de bătaie accelerate ale inimii în repaus în timpul tratamentului cu Saxenda.

Pierderea de lichide și deshidratarea

La începerea tratamentului cu Saxenda, este posibil să pierdeți lichide biologice sau să vă deshidratați. Aceasta poate fi din cauza senzației de rău (greață), stării de rău (vărsături) și diareei. Este important să evitați deshidratarea prin consumarea unei cantități mari de lichide. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți întrebări sau nelămuriri. Vezi pct. 4.

Copii

Siguranța și eficacitatea Saxenda la copiii și la adolescenții cu vârsta sub 6 ani, nu au fost studiate.

Saxenda împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În mod special, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă utilizați medicamente pentru diabet zaharat denumite „sulfoniluree” (cum sunt glimepirida sau glibenclamida) sau dacă utilizați insulină – valorile glucozei din sânge pot scădea (hipoglicemie) atunci când utilizați aceste medicamente împreună cu Saxenda. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de medicament pentru diabet zaharat pentru a împiedica scăderea prea mare a glucozei în sânge. Vezi pct. 4 pentru semnele de avertizare ale scăderii concentrației de glucoză în sânge. Dacă vă ajustați doza de insulină, medicul vă poate recomanda să vă monitorizați mai frecvent valoarea glucozei din sânge.
- dacă luați warfarină sau alte medicamente pe cale orală care reduc coagularea sângelui (anticoagulante). Este necesară testarea mai frecventă a sângelui pentru determinarea capacității sângelui de a coagula.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Saxenda dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu se cunoaște dacă Saxenda poate afecta fătul.

Nu alăptați dacă utilizați Saxenda. Nu se cunoaște dacă Saxenda trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Saxenda este puțin probabil să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Unii pacienți pot simți amețeli atunci când iau Saxenda, mai ales, în primele 3 luni de tratament (vezi pct. „**Reacții adverse posibile**”). Dacă simțiți amețeli, aveți grijă în timp ce conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru alte informații suplimentare.

Informații importante cu privire la unele componente ale Saxenda

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Saxenda

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

Medicul dumneavoastră vă va introduce într-un program de regim alimentar și exerciții fizice. Rămâneți în acest program în timpul tratamentului cu Saxenda.

Cât se injectează

Adulți

Tratamentul va începe cu o doză mică, care va fi majorată treptat în primele cinci săptămâni de tratament.

- La începutul tratamentului cu Saxenda, doza inițială va fi de 0,6 mg o dată pe zi, timp de cel puțin o săptămână.
- Medicul dumneavoastră vă va instrui să creșteți treptat doza cu 0,6 mg, de obicei, în fiecare săptămână, până veți ajunge la doza recomandată de 3,0 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Saxenda să luați în fiecare săptămână. De obicei, vi se va cere să urmăriți tabelul de mai jos.

Săptămâna	Doza injectată
Săptămâna 1	0,6 mg o dată pe zi
Săptămâna 2	1,2 mg o dată pe zi
Săptămâna 3	1,8 mg o dată pe zi
Săptămâna 4	2,4 mg o dată pe zi
După săptămâna 5	3,0 mg o dată pe zi

După ce ajungeți la doza recomandată de 3,0 mg în săptămâna 5 de tratament, continuați să luați această doză până la sfârșitul perioadei de tratament. Nu mai creșteți doza.

Medicul dumneavoastră va evalua tratamentul în mod regulat.

Copii și adolescenți (6 până la <18 ani)

Pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, trebuie aplicat un program de creștere a dozei similar cu cel pentru adulți (vezi tabelul de mai sus pentru adulți). Doza trebuie crescută până la 3,0 mg (doza de întreținere) sau până la atingerea dozei maxime tolerate. Nu sunt recomandate doze zilnice mai mari de 3,0 mg.

Cum și când să utilizați Saxenda

- Înainte de prima utilizare a stiloului injector, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să utilizați stiloul injector.
- Puteți utiliza Saxenda în orice moment al zilei, cu sau fără alimente și băuturi.
- Utilizați Saxenda aproximativ în același moment al zilei – alegeți un moment al zilei care vă convine cel mai mult.

Unde se injectează

Saxenda se administrează prin injecție sub piele (injectare subcutanată).

- Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea frontală a taliei (abdomen), în partea anterioară a coapsei sau în braț.
- Nu injectați în venă sau în mușchi.

- Schimbați locul de administrare a injecției la fiecare administrare, pentru a preveni formarea nodurilor sub piele

Puteți găsi instrucțiuni detaliate de utilizare pe verso-ul acestui prospect.

Persoane cu diabet zaharat

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de medicamente pentru diabet zaharat pentru a împiedica scăderea prea mare a glucozei în sânge.

- Nu amestecați Saxenda cu alte medicamente administrate injectabil (de exemplu insuline).
- Nu utilizați Saxenda împreună cu alte medicamente care conțin agoniști de receptor GLP-1 (cum sunt exenatida sau lixisenatida).

Dacă utilizați mai mult Saxenda decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Saxenda decât trebuie, adresați-vă imediat medicul dumneavoastră sau mergeți la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical. Pot apărea următoarele efecte:

- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- concentrație mică de zahăr în sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să consultați „Reacții adverse frecvente” pentru semne de avertizare privind hipoglicemia.

Dacă uitați să utilizați Saxenda

- Dacă uitați să luați o doză și vă aduceți aminte în decurs de 12 ore față de ora la care obișnuiți să utilizați Saxenda, administrați-o imediat ce vă amintiți.
- Cu toate acestea, dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ultima administrare de Saxenda, renunțați la doza omisă și administrați următoarea doză în ziua consecutivă, la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă și nu creșteți doza în ziua următoare pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să utilizați Saxenda

Nu încetați să utilizați Saxenda fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Câteva reacții alergice severe (anafilaxie) au fost raportate rar la pacienții care utilizează Saxenda. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră imediat în cazul în care aveți simptome cum ar fi respirația dificilă, umflare a gâtului și a feței și un ritm rapid al bătăilor inimii.

Au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) la pacienții care utilizează Saxenda. Pancreatita este o afecțiune gravă care vă poate pune viața în pericol.

Opriți administrarea Saxenda și adresați-vă imediat medicului dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durerea abdominală severă persistentă (zona stomacului) care poate difuza către spate și de asemenea greața și vărsăturile pentru că acestea pot fi simptome de inflamație a pancreasului.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree, constipație, durere de cap – acestea dispar de obicei după câteva zile sau săptămâni.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Probleme care afectează stomacul și intestinele, precum indigestie (dispepsie), inflamația mucoasei stomacului (gastrită), disconfort la nivelul stomacului, dureri în partea superioară a abdomenului, arsuri la stomac, senzație de balonare, gaze (flatulență), eructații și uscăciune a gurii
- Senzație de slăbiciune sau oboseală
- Modificări ale gustului
- Amețeli
- Tulburări de somn (insomnie). Acestea apar de obicei în timpul primelor 3 luni de tratament
- Pietre la nivelul vezicii biliare
- Erupție de culoare roșie pe piele
- Reacții la locul de injectare (cum ar fi vânătăi, durere, iritație, mâncărime și erupție pe piele)
- Concentrație mică de glucoză în sânge (hipoglicemie). Semnele care avertizează apariția hipoglicemiei pot să apară brusc și pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerarea bătăilor inimii, senzație de rău, senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență, oboseală, nervozitate, stare de anxietate, senzație de confuzie, dificultăți de concentrare și tremurături. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de glucoză din sânge (hipoglicemia) și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare
- Creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice, cum sunt lipaza și amilaza.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Pierdere de lichide (deshidratare). Această reacție poate apărea la începutul tratamentului și poate fi din cauza stării de rău (vărsături), senzației de rău (greață) și diareei
- Întârziere în golirea stomacului
- Vezică biliară inflamată
- Reacții alergice, inclusiv erupții cutanate
- Stare generală de rău
- Puls accelerat.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Reducere a funcției renale
- Insuficiență renală acută. Semnele pot include scăderea volumului de urină, senzație de gust metalic și apariția cu ușurință de vânătăi.

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Obstrucție la nivelul intestinului - o formă severă de constipație, însoțită de simptome suplimentare precum durere de stomac, balonare, vărsături etc.
- Formarea nodulilor poate fi determinată de acumularea sub piele a unei proteine numită amiloid (amiloidoză cutanată, cu frecvență necunoscută)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Saxenda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Saxenda după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de prima utilizare:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

În timpul utilizării stiloului injector:

Puteți păstra stiloul injector (pen-ul) timp de 1 lună, dacă îl păstrați la o temperatură sub 30°C sau la frigider (2°C – 8°C). Nu congelați. Păstrați la distanță de compartimentul congelatorului.

Păstrați stiloul injector acoperit cu capacul, atunci când nu îl utilizați, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Saxenda

- Substanța activă este liraglutid. 1 ml soluție injectabilă conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector preumplut conține liraglutid 18 mg.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Saxenda și conținutul ambalajului

Saxenda este o soluție injectabilă limpede și incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector preumplut. Fiecare stilou injector conține 3 ml soluție și poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg și 3,0 mg.

Saxenda este disponibil în cutii care conțin 1, 3 sau 5 stilouri injectoare (pen-uri). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Acele nu sunt incluse.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a Saxenda 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Citiți aceste instrucțiuni cu atenție înainte de a utiliza stiloul injector Saxenda.

Nu utilizați stiloul injector dacă nu ați fost instruit corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.

Începeți prin a verifica stiloul injector **pentru a vă asigura că acesta conține Saxenda 6 mg/ml**, apoi consultați ilustrațiile de mai jos pentru a vă familiariza cu diferitele componente ale stiloului injector și cu acul.

Dacă sunteți nevăzător sau aveți probleme de vedere grave și nu puteți citi contorul de doze al stiloului injector, nu utilizați acest stilou injector fără asistența altei persoane. Solicitați asistența unei persoane cu vedere bună și care este instruită în utilizarea stiloului injector Saxenda.

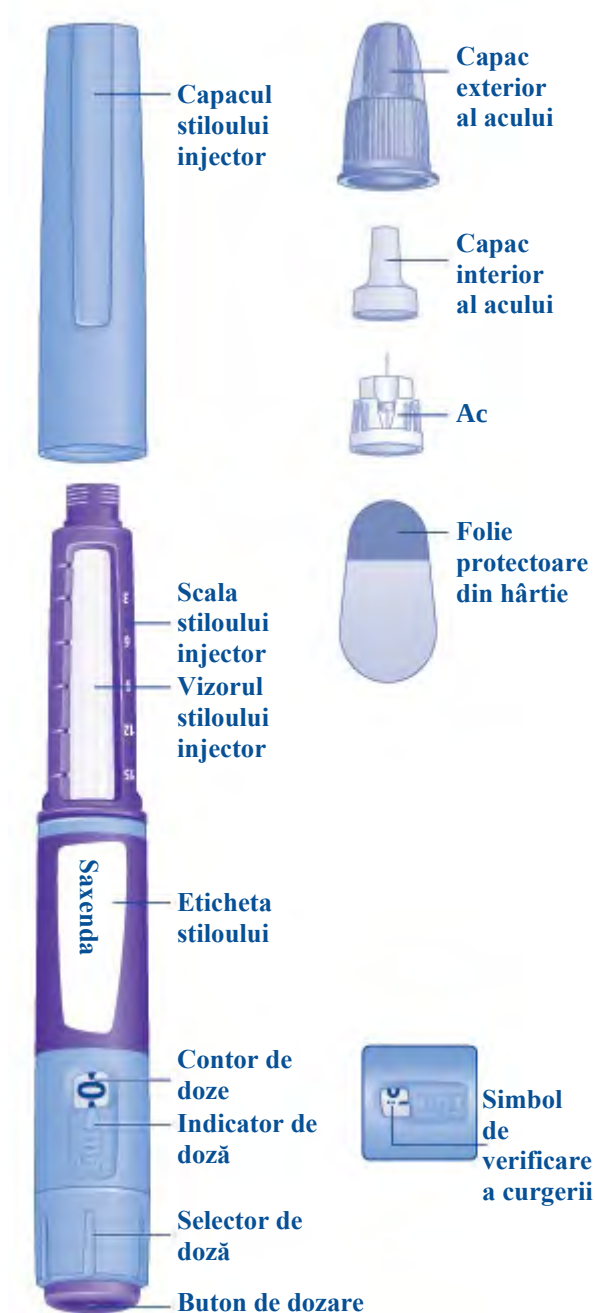
Stiloul injector este un stilou injector preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei. Acesta conține 18 mg de liraglutid și administrează doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg și 3,0 mg. Stiloul dumneavoastră injector este realizat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu o lungime de până la 8 mm și un calibru minim de 32 G.

Acele nu sunt incluse în ambalaj.

Informații importante

Acordați o atenție deosebită acestor instrucțiuni, deoarece sunt importante în vederea unei utilizări sigure a stiloului dumneavoastră injector.

Stilou injector preumplut Saxenda și ac (exemplu)



1 Pregătiți stiloul injector cu un ac nou

- **Verificați numele și eticheta colorată** a stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține Saxenda. Acest aspect este important în special în cazul în care luați mai multe tipuri de medicamente injectabile. Utilizarea unui medicament incorect vă poate afecta sănătatea.
- **Scoateți capacul stiloului injector.**



- **Verificați dacă soluția din stiloul injector este limpede și incoloră.** Priviți prin vizorul stiloului injector. Dacă soluția are aspect opalescent, nu folosiți stiloul injector.



- **Luați un ac nou și rupeți folia protectoare din hârtie.**



- **Asigurați-vă că atașați acul în mod corect.**
- **Împingeți acul direct în stiloul injector.**
- **Rotiți acul până când acesta este bine fixat.**



- **Acul este acoperit cu două capace. Trebuie să îndepărtați ambele capace.** Dacă uitați să îndepărtați ambele capace, **nu** veți injecta **nicio** cantitate de soluție.
- **Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l deoparte.** Veți avea nevoie de acest capac după injectare, pentru a scoate în siguranță acul din stiloul injector.



- **Scoateți prin tragere capacul interior al acului și aruncați-l.** Dacă încercați să îl puneți la loc, există riscul de a vă înțepa în mod accidental cu acul.
Este posibil ca o picătură de soluție să apară în vârful acului. Acest lucru este normal, însă este în continuare necesar să verificați curgerea dacă utilizați un stilou injector nou pentru prima dată.
Nu atașați un ac nou la stiloul injector decât atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției.
- △ **Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare.**
Acest lucru va preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea și dozarea imprecisă.
- △ **Nu folosiți niciodată un ac îndoit sau deteriorat.**



2 Verificați curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou

- Dacă utilizați deja stiloul injector (pen-ul), continuați cu pasul 3, „Selectarea dozei”. Verificați curgerea numai înainte de **prima injecție cu fiecare stilou injector (pen) nou.**
- Răsuciți selectorul de doză **până când contorul de doze indică simbolul de verificare a curgerii** () imediat după zero „0”.
Asigurați-vă că simbolul de verificare a curgerii se aliniază cu indicatorul de doză.



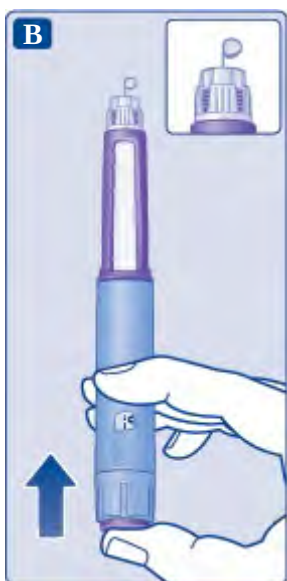
- Țineți stiloul injector (pen-ul) cu acul îndreptat în sus.
Apăsăți și mențineți apăsă butonul de dozare până când contorul de doze revine la valoarea 0. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză.
Ar trebui ca o picătură de soluție să apară în vârful acului.

O picătură mică poate rămâne în vârful acului, însă aceasta nu se va injecta.

Dacă nu apare nicio picătură, repetați pasul 2 „Verificați curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou” de până la 6 ori. Dacă tot nu apare nicio picătură, schimbați acul și repetați pasul 2 „Verificați curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou” încă o dată.

Dacă totuși nu apare o picătură, aruncați la deșeuri stiloul injector și folosiți unul nou.

- △ **Întotdeauna trebuie să vă asigurați că apare o picătură** în vârful acului înainte să utilizați un stilou injector nou pentru prima dată. În acest fel vă asigurați că soluția curge.
Dacă nu apare nicio picătură, **nu veți putea** injecta nicio cantitate de medicament, chiar dacă este posibilă mișcarea contorului de doze. **Acest lucru poate indica un ac blocat sau deteriorat.**
Dacă nu verificați curgerea înainte de prima injecție cu fiecare stilou injector nou, este posibil să nu vă administrați doza prescrisă și să nu beneficiați de efectul dorit al Saxenda.



3 Selectarea dozei

- Răsuciți selectorul de doză până când contorul de doze indică doza dumneavoastră (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg sau 3,0 mg).**
 Dacă selectați o doză incorectă, puteți roti selectorul de doză înainte sau înapoi pentru a selecta doza corectă.
 Stiloul injector poate administra maximum 3,0 mg.

Selectorul de doză schimbă doza. Numai contorul de doze și indicatorul de doză vor arăta câte mg selectați per doză.

Puteți selecta până la 3,0 mg per doză. Când stiloul dumneavoastră injector conține mai puțin de 3,0 mg, contorul de doze se oprește înainte de a indica 3,0.

Selectorul de doză emite diferit clicurile atunci când este rotit înainte, înapoi sau dincolo de numărul de mg rămas. Nu numărați clicurile emise de stiloul injector.

- Folosiți întotdeauna contorul de doze și indicatorul de doză pentru a vedea câte mg ați selectat înainte de a injecta acest medicament.**

Nu numărați clicurile emise de stiloul injector.

Nu utilizați scala de pe stiloul injector. Aceasta nu indică decât cu aproximație cantitatea de soluție rămasă în stiloul injector.

Cu selectorul de doză nu trebuie selectate decât doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg sau 3,0 mg. Pentru a vă asigura că administrați doza corectă, doza selectată trebuie să se alinieze exact cu indicatorul de doză.



Care este cantitatea de soluție rămasă?

- Scala de pe stiloul injector vă indică cu aproximație cantitatea de soluție rămasă în stiloul injector.**

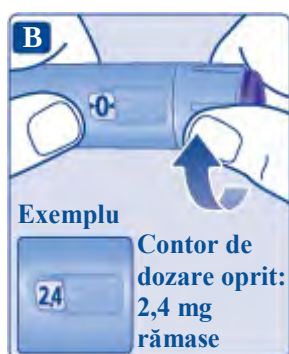


- **Pentru a vedea exact cantitatea de soluție rămasă, folosiți contorul de doze:**
 Rotiți selectorul de doză până când **contorul de doze se oprește**.
 Dacă acesta indică valoarea 3,0, **cel puțin 3,0 mg** există în stiloul injector. În cazul în care **contorul de doze se oprește înainte de 3,0 mg**, nu a mai rămas suficientă soluție pentru a vă administra o doză completă de 3,0 mg.

Dacă aveți nevoie de mai mult medicament față de cantitatea rămasă în stiloul injector

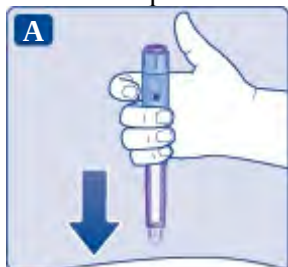
Doar în cazul în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă instruește sau vă sfătuiește să faceți acest lucru, puteți diviza doza între stiloul de injectare curent și unul nou. Folosiți un calculator pentru a planifica dozele, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.

- △ **Acordați o atenție deosebită pentru a realiza un calcul corect.**
 Dacă nu sunteți sigur cum să divizați doza între două stilouri injectoare, selectați și injectați doza de care aveți nevoie cu un stilou injector nou.

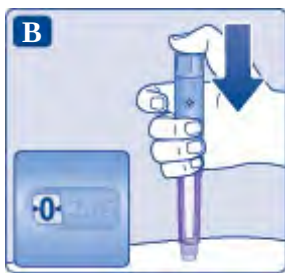


4 Injectați doza

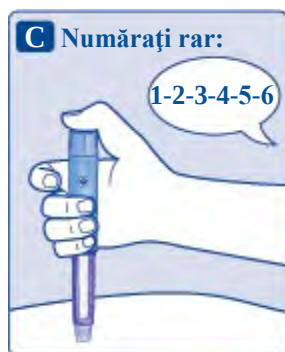
- **Introduceți acul în piele** așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- **Asigurați-vă că puteți vedea contorul de doze.** Nu acoperiți contorul de doze cu degetele. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării.



- **Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare. Urmăriți contorul de doze până când acesta revine la 0 (zero).** Cifra 0 (zero) trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză. Apoi este posibil să auziți sau să simțiți un clic.
- **Continuați să țineți apăsat butonul de dozare, menținând acul în piele.**



- **Numărați rar până la 6 în timp ce mențineți apăsat butonul de dozare.**
- Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție care curge prin vârful acului. În acest caz, nu se va administra întreaga doză.



- **Scoateți acul din piele.** Puteți apoi elibera butonul de dozare.

Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați ușor. Nu frecați zona respectivă.

Este posibil să vedeți o picătură de soluție în vârful acului după injectare. Acest lucru este normal și nu influențează doza pe care tocmai ați administrat-o.

- △ **Monitorizați întotdeauna contorul de doze pentru a ști câte mg injectați.** Mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de doze indică valoarea 0.

Cum se poate identifica un ac blocat sau deteriorat?

- Dacă valoarea 0 nu apare pe contorul de dozare după apăsarea continuă a butonului de dozare, este posibil ca acul pe care îl utilizați să fie blocat sau deteriorat.
- În acest caz – **nu** ați primit **nicio cantitate** de medicament – chiar dacă contorul de doze s-a deplasat de la doza inițială pe care ați setat-o.

Cum se poate manevra un ac blocat?

Schimbați acul conform descrierii de la pasul 5 „După injectare” și repetați toți pașii începând cu pasul 1 „Pregătiți stiloul injector cu un ac nou”. Asigurați-vă că ați selectat întreaga doză de care aveți nevoie.

Nu atingeți niciodată contorul de doze pe parcursul injectării. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării.



5 După injectare

- **Aruncați întotdeauna acul după fiecare injecție pentru a asigura** administrea **corespunzătoare** a injecției următoare și pentru a preveni blocarea acelor.
- Dacă acul este blocat, **nu** veți injecta **nicio** cantitate de medicament.
- **Direcționați vârful acului în capacul exterior al acului** pe o suprafață plană, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului.



- După ce acul este acoperit, **împingeți cu atenție capacul exterior pentru a-l fixa complet.**
- **Deșurubați acul** și, cu atenție, aruncați-l la deșeuri, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacistul sau autoritățile locale.

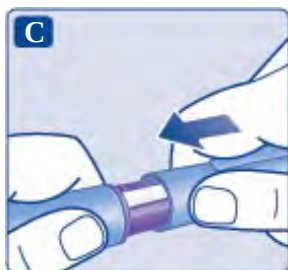


- **Acoperiți** stiloul injector cu capacul după fiecare utilizare pentru a proteja soluția de lumină.

Aruncați întotdeauna acul la deșeuri după fiecare injecție pentru a asigura injectări corespunzătoare și a evita blocarea acelor. Dacă acul este blocat, **nu veți putea** injecta nicio cantitate de medicament.

Când stiloul injector este gol, aruncați-l **fără** ac, așa cum ați fost instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacistul sau autoritățile locale.

- △ **Nu încercați niciodată să montați la loc capacul interior al acului.** Există riscul de a vă înțepa cu acul.
- △ **Scoateți întotdeauna acul din stiloul injector după fiecare injecție.** Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și dozarea imprecisă.



△ Alte informații importante

- **Nu păstrați** stiloul injector și acele **la vederea și îndemâna altor persoane**, în special a copiilor.
- **Nu împrumutați** stiloul injector sau acele altei persoane.

- Personalul de asistență **trebuie să fie foarte atent atunci când manipulează ace utilizate** – pentru a preveni rănirea prin înțepare sau infectarea încrucișată.

Îngrijirea stiloului injector

- **Nu lăsați stiloul injector în mașină** sau în alt loc în care poate fi expus unor temperaturi prea scăzute sau prea ridicate.
- **Nu injectați Saxenda dacă a fost congelat.** Dacă faceți acest lucru, este posibil să nu beneficiați de efectul dorit al acestui medicament.
- **Nu expuneți stiloul injector la praf, murdărie sau lichide.**
- **Nu udați, spălați sau ungeți stiloul injector. Acesta poate fi curățat** cu o cârpă umezită într-un detergent blând.
- **Nu scăpați stiloul injector din mână** și nu îl loviți de suprafețe dure. Dacă scăpați stiloul injector **din mână** sau suspectați că există o problemă, atașați un ac nou și verificați curgerea soluției înainte de injectare.
- **Nu încercați să reumpleți stiloul injector.** După ce acesta se golește, trebuie aruncat.
- **Nu încercați să reparați sau să dezmembrați stiloul injector.**