

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Saxenda 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 6 mg liraglutida*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida u 3 ml.

*Analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u *Saccharomyces cerevisiae*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna, izotonična otopina; pH=8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Saxenda je indicirana kao dodatak dijete sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase (ITM) od:

- ≥ 30 kg/m² (pretilost), ili
- ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglukemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu.

Liječenje lijekom Saxenda potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5% svoje početne tjelesne težine.

Adolescenti (≥ 12 godina)

Saxenda se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s:

- pretilošću (ITM odgovara vrijednosti ≥ 30 kg/m² u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima)* i
- tjelesnom težinom iznad 60 kg.

Liječenje lijekom Saxenda potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITM-a ili z-vrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom.

*granične vrijednosti ITM-a za pretilost prema međunarodnoj radnoj skupini za pretilost (engl. *international obesity task force*, IOTF) prema spolu u dobi od 12–18 godina (vidjeti tablicu 1):

Tablica 1 Granične vrijednosti ITM-a prema IOTF-u za pretilost prema spolu u dobi od 12–18 godina

Dob (godine)	ITM odgovara vrijednosti 30 kg/m ² u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima	
	Muškarci	Žene
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednodnevni intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka (vidjeti tablicu 2). Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Tablica 2 Raspored postupnog povećavanja doze

	Doza	Tjedni
Postupno povećavanje doze 4 tjedna	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Doza održavanja	3,0 mg	

Adolescenti (>12 godina)

U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih (vidjeti tablicu 2). Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Propuštena doza

Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2

Saxenda se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1.

Pri započinjanju liječenja lijekom Saxenda potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥75 godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥30 ml/min). Primjena lijeka Saxenda ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena lijeka Saxenda ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Saxenda je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Saxenda se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Saxenda injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana.

Za daljnje upute o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na liraglutid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici sa srčanim zatajenjem

Nema kliničkog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u tih bolesnika.

Posebne populacije

Sigurnost i djelotvornost liraglutida za kontrolu tjelesne težine nisu ustanovljene u bolesnika:

- u dobi od 75 godina ili više,
- liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine,
- s pretilašću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine,
- s teškim oštećenjem bubrega,
- s teškim oštećenjem jetre.

Ne preporučuje se primjena u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Budući da liraglutid nije ispitivan za kontrolu tjelesne težine u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre, potrebno ga je primjenjivati s oprezom u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Iskustvo je ograničeno u bolesnika s upalnom bolešću crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Primjena liraglutida ne preporučuje se u tih bolesnika budući je povezana s prolaznim gastrointestinalnim nuspojavama uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Pankreatitis

Akutni pankreatitis zabilježen je kod primjene agonista receptora GLP-1. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti.

Kolelitijaza i kolecistitis

U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze i kolecistitisa kod bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Činjenica da značajan gubitak tjelesne težine može povećati rizik od kolelitijaze i time kolecistitisa samo djelomično objašnjava višu stopu prilikom primjene liraglutida. Kolelitijaza i kolecistitis mogu rezultirati hospitalizacijom i kolecistektomijom. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze i kolecistitisa.

Bolest štitnjače

U kliničkim ispitivanjima šećerne bolesti tipa 2 prijavljeni su štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je struma, osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače. Stoga je potreban oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače.

Srčana frekvencija

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida (vidjeti dio 5.1). Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja.

Dehidracija

Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u bolesnika liječenih agonistima receptora GLP-1. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje.

Pedijatrijska populacija

U adolescenata (≥ 12 godina) liječenih liraglutidom prijavljene su epizode klinički značajne hipoglikemije. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima hipoglikemije i odgovarajućim mjerama koje treba poduzeti.

Hiperglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinom

Saxenda se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Saxenda sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Liraglutid je *in vitro* pokazao vrlo nizak potencijal za stupanje u farmakokinetičke interakcije s drugim djelatnim tvarima koje se vežu na citokrom P450 (CYP) i na proteine plazme.

Manja odgoda u pražnjenju želuca uz liraglutid mogla bi utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih oralnih lijekova. Ispitivanja interakcija nisu pokazala klinički značajnu odgodu apsorpcije pa stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

Ispitivanja interakcija provedena su s 1,8 mg liraglutida. Učinak na brzinu pražnjenja želuca bio je jednak kod 1,8 mg liraglutida i kod 3,0 mg liraglutida (paracetamol $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Nekoliko bolesnika liječenih liraglutidom prijavilo je najmanje jednu epizodu teškog proljeva. Proljev može utjecati na apsorpciju istodobno uzetih oralnih lijekova.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nije provedeno ispitivanje interakcija. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija s djelatnim tvarima slabe topljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Nakon uvođenja liječenja liraglutidom u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima, preporučuje se češće praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon jedne doze od 1000 mg. C_{\max} paracetamola smanjio se za 31%, dok je medijan t_{\max} bio odgođen do 15 min. Nije potrebno prilagođavanje doze za istodobnu primjenu paracetamola.

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kad se uzima s liraglutidom. C_{\max} atorvastatina smanjio se za 38%, dok je medijan t_{\max} bio odgođen sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primjene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. C_{max} grizeofulvina povisio se za 37%, dok je medijan t_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina i drugih tvari niske topljivosti i visoke permeabilnosti.

Digoksin

Primjena jedne doze digoksina od 1 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC digoksina za 16%; C_{max} se smanjio za 31%. Medijan t_{max} digoksina bio je odgođen sa 1 h na 1,5 h. Na temelju tih rezultata nije potrebno prilagođavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primjena jedne doze lizinoprila od 20 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC lizinoprila za 15%; C_{max} se smanjio za 27%. Uz liraglutid medijan t_{max} lizinoprila bio je odgođen sa 6 h na 8 h. Na temelju tih rezultata nije potrebno prilagođavanje doze lizinoprila.

Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jedne doze oralnog kontraceptiva liraglutid je smanjio C_{max} etinilestradiola za 12%, a levonorgestrela za 13%. Uz liraglutid t_{max} je odgođen za 1,5 h za oba spoja. Nije bilo klinički značajnog učinka na ukupnu izloženost etinilestradiolu ili levonorgestrelu. Stoga se smatra kako istodobna primjena liraglutida ne utječe na kontraceptivni učinak tih lijekova.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni liraglutida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjati ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se liraglutid u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su nizak stupanj prijelaza liraglutida i strukturno sličnih metabolita u mlijeko. Neklinička ispitivanja pokazala su s liječenjem povezano smanjenje neonatalnog rasta u dojene mladunčadi štakora (vidjeti dio 5.3). Zbog nedostatka iskustva, Saxenda se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Saxenda ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, može se osjetiti omaglica uglavnom u prva tri mjeseca liječenja lijekom Saxenda. Ako se pojavi omaglica treba biti oprezan pri vožnji i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Sigurnost lijeka Saxenda procijenjena je u 5 dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja koja su uključivala 5813 odraslih bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću s najmanje jednim komorbiditetom povezanim s težinom. Sveukupno, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja lijekom Saxenda bile su gastrointestinalne nuspojave (67,9%) (vidjeti dio „Opis izdvojenih nuspojava”).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 3 navode se prijavljene nuspojave u odraslih. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Prijavljene nuspojave u odraslih

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipoglikemija*	Dehidracija	
Psijhijatrijski poremećaji		Nesanica**		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Disgeuzija		
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Proljev Konstipacija	Suha usta Dispepsija Gastritis Gastroezofagealna refluksna bolest Bolovi u gornjem dijelu abdomena Flatulencija Podrigivanje Distenzija abdomena	Pankreatitis*** Odgođeno pražnjenje želuca****	
Poremećaji jetre i žuči		Kolelitijaza***	Kolecistitis***	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Urtikarija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno zatajenje bubrega Oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu injiciranja Astenija Umor	Opće loše stanje	

Pretrage		Povišena lipaza Povišena amilaza		
----------	--	-------------------------------------	--	--

*Hipoglikemija (na temelju simptoma koje su prijavili bolesnici i koja nije potvrđena mjerenjima glukoze u krvi) prijavljena je u bolesnika koji ne boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji su liječeni lijekom Saxenda u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom. Za dodatne informacije vidjeti dio „Opis izdvojenih nuspojava”.

**Nesanica je uglavnom zabilježena tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

***Vidjeti dio 4.4.

****Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 2, 3a i 3b.

Opis izdvojenih nuspojava:

Hipoglikemija u bolesnika bez šećerne bolesti tipa 2

Događaji teške hipoglikemije (koji zahtijevaju pomoć druge osobe) nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima koji ne boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji su liječeni lijekom Saxenda u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom. Simptome hipoglikemijskih događaja prijavilo je 1,6% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i 1,1% bolesnika koji su primali placebo; međutim, ti događaji nisu potvrđeni mjerenjima vrijednosti glukoze u krvi. Većina događaja bila je blagog intenziteta.

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 koji su liječeni lijekom Saxenda u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom tešku hipoglikemiju (koja zahtijeva pomoć druge osobe) prijavilo je 0,7% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i to su bili isključivo bolesnici koji su istodobno liječeni sulfonilurejom. Također, u tih bolesnika dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju prijavilo je 43,6% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i 27,3% bolesnika koji su primali placebo. Od bolesnika koji nisu istodobno liječeni sulfonilurejom, 15,7% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i 7,6% bolesnika koji su primali placebo prijavilo je dokumentirane simptomatske hipoglikemijske događaje (koji se definiraju kao vrijednost glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/l koja je popraćena simptomima).

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinom

U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 koji su liječeni inzulinom i liraglutidom 3,0 mg/dan u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom i do dva oralna antidijetika, tešku hipoglikemiju (koja zahtijeva pomoć druge osobe) prijavilo je 1,5% bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan. U ovom ispitivanju, dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju (definirana kao vrijednost glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/l koja je popraćena simptomima) prijavilo je 47,2% bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan i 51,8% bolesnika koji su primali placebo. Od bolesnika koji su istodobno liječeni sulfonilurejom, 60,9% bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan i 60% bolesnika koji su primali placebo prijavilo je dokumentirane simptomatske hipoglikemijske događaje.

Gastrointestinalne nuspojave

Većina epizoda gastrointestinalnih događaja bila je blagog do umjerenog intenziteta, prolazna i u većini slučajeva nije rezultirala prekidom terapije. Te reakcije obično se pojavljuju tijekom prvih tjedana liječenja i smanjuju se unutar nekoliko dana ili tjedana neprekidnog liječenja.

Bolesnici u dobi ≥ 65 godina mogu imati više gastrointestinalnih učinaka tijekom liječenja lijekom Saxenda.

Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min) mogu imati više gastrointestinalnih učinaka tijekom liječenja lijekom Saxenda.

Akutno zatajenje bubrega

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika liječenih agonistima receptora GLP-1. Većina prijavljenih događaja pojavila se u bolesnike kod kojih je bila prisutna mučnina, povraćanje ili proljev s posljedičnim smanjenjem volumena (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije

Nakon stavljanja liraglutida na tržište, prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija sa simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edem. Anafilaktičke reakcije mogu potencijalno biti opasne po život. Ako se sumnja na anafilaktičku reakciju, liraglutid je potrebno ukinuti te se liječenje ne smije ponovo započeti (vidjeti dio 4.3).

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Saxenda. Te reakcije obično su bile blage i prolazne te je većina nestala tijekom daljnjeg liječenja.

Tahikardija

U kliničkim ispitivanjima tahikardija je prijavljena u 0,6% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i u 0,1% bolesnika koji su primali placebo. Većina događaja bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Događaji su bili izolirani i većina je razriješena tijekom daljnjeg liječenja lijekom Saxenda.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju provedenom u pretilih adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina, 125 bolesnika je bilo izloženo lijeku Saxenda tijekom 56 tjedana. Sveukupno, učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima. Postotak bolesnika koji su prijavili najmanje jednu epizodu klinički značajne hipoglikemije bio je viši uz liraglutid (1,6%) u usporedbi s placebo (0,8%). Epizode teške hipoglikemije nisu se pojavile u ispitivanju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja liraglutida na tržište prijavljena su predoziranja dozama do 72 mg (24 puta veća doza od preporučene doze za kontrolu tjelesne težine). Prijavljeni događaji uključivali su tešku mučninu, teško povraćanje i tešku hipoglikemiju.

U slučaju predoziranja potrebno je započeti odgovarajuće potporno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. Potrebno je pratiti kliničke znakove dehidracije te pratiti glukozu u krvi bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1).

ATK oznaka: A10BJ02.

Mehanizam djelovanja

Liraglutid je acilirani analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97% s endogenim humanim GLP-1. Liraglutid se veže na receptor GLP-1 (GLP-1R) te ga aktivira.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, no točan mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan. U ispitivanjima na životinjama periferna primjena liraglutida rezultirala je unosom u određenim dijelovima mozga koji sudjeluju u regulaciji apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1R povećao ključne signale sitosti i smanjio ključne signale gladi te time doveo do manje tjelesne težine.

GLP-1 receptori eksprimiraju se i na specifičnim mjestima u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrezima. U mišjim modelima ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju plaka aorte i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao pozitivan učinak na lipide u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu plaka već formiranih plakova.

Farmakodinamički učinci

Liraglutid snižava tjelesnu težinu u ljudi uglavnom kroz gubitak masnog tkiva i pritom su relativna smanjenja količine visceralnog masnog tkiva veća nego smanjenja količine potkožnog masnog tkiva. Liraglutid regulira apetit pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi i potencijalne konzumacije hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane. U usporedbi s placebom liraglutid ne povećava potrošnju energije.

Liraglutid stimulira lučenje inzulina i snižava lučenje glukagona u ovisnosti od glukoze, što rezultira snižavanjem glukoze natašte i glukoze nakon obroka. Učinak snižavanja glukoze izraženiji je u bolesnika s predijabetesom i dijabetesom u usporedbi s bolesnicima s normoglikemijom. Klinička ispitivanja upućuju na to da liraglutid poboljšava i održava funkciju beta stanica prema procjeni modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA-B), kao i omjer proinzulina i inzulina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost liraglutida za kontrolu tjelesne težine u kombinaciji s dijetom sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću ispitane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 koja su uključivala ukupno 5358 odraslih bolesnika.

- **1. ispitivanje (SCALE Obesity & Pre-Diabetes–1839):** Ukupno 3731 bolesnika, pretilih (ITM ≥ 30 kg/m²) ili prekomjerne tjelesne težine (ITM ≥ 27 kg/m²) s dislipidemijom i/ili hipertenzijom stratificirani su s obzirom na status predijabetesa prilikom probira i početni ITM (≥ 30 kg/m² ili < 30 kg/m²). Svih 3731 bolesnika randomizirano je na 56 tjedana liječenja te je 2254 bolesnika s predijabetesom prilikom probira randomizirano na 160 tjedana liječenja. Nakon oba perioda liječenja slijedio je 12-tjedni opservacijski period praćenja bez primjene lijeka ili placeba. Osnovna terapija za sve bolesnike činila je promjena životnog stila u vidu energetske ograničene dijeta i savjetovanja o tjelovježbi. U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja procijenjen je gubitak tjelesne težine u svih 3731 randomiziranih bolesnika (od kojih je 2590 završilo ispitivanje). U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja procijenjeno je vrijeme do nastupa šećerne bolesti tipa 2 u 2254 randomiziranih bolesnika s predijabetesom (od kojih je 1128 završilo ispitivanje).

- **2. ispitivanje (SCALE Diabetes – 1922):** 56-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo gubitak tjelesne težine kod 846 randomiziranih (od kojih je 628 dovršilo ispitivanje) pretilih i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom s nedovoljno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 (raspon HbA_{1c} 7–10%). Osnovno liječenje na početku ispitivanja uključivalo je ili samo dijetu i tjelovježbu, metformin, sulfonilureju i glitazon kao samostalne lijekove ili bilo koju njihovu kombinaciju.
- **3. ispitivanje (SCALE Sleep Apnoea – 3970):** 32-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo težinu apneje u snu i gubitak tjelesne težine kod 359 randomiziranih (od kojih je 276 dovršilo ispitivanje) pretilih bolesnika s umjerenom ili teškom opstruktivnom apnejom u snu.
- **4. ispitivanje (SCALE Maintenance – 1923):** 56-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo održavanje i gubitak tjelesne težine kod 422 randomizirana (od kojih je 305 dovršilo ispitivanje) pretila i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom s hipertenzijom ili dislipidemijom nakon prethodnog gubitka tjelesne težine $\geq 5\%$ uslijed niskokalorijske dijete.

Tjelesna težina

U pretilih/bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, u svim ispitivanim skupinama, postignut je superioran gubitak tjelesne težine uz primjenu liraglutida u usporedbi s primjenom placeba. U svim ispitivanim populacijama veći je udio bolesnika postigao gubitak tjelesne težine $\geq 5\%$ i $>10\%$ uz primjenu liraglutida nego uz placebo (tablice 4–6). U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja, gubitak tjelesne težine nastupio je većinom tijekom prve godine, te se održao tijekom 160 tjedana. U 4. ispitivanju više je bolesnika održalo gubitak tjelesne težine ostvaren prije početka liječenja liraglutidom nego placebo (81,4% odnosno 48,9%). Specifični podaci o gubitku tjelesne težine, ispitanicima koji su odgovorili na liječenje, vremenskom tijeku i kumulativnoj distribuciji promjene tjelesne težine (%) za 1.-4. ispitivanja navedeni su u tablicama 4–8 te na slikama 1, 2 i 3.

Odgovor u obliku gubitka tjelesne težine nakon 12 tjedana liječenja liraglutidom (3,0 mg)

Ispitanici s ranim odgovorom na liječenje definirani su kao bolesnici koji su postigli smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana na dozi liječenja liraglutidom (4 tjedna povećavanja doze i 12 tjedana na dozi liječenja). U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja 67,5% postiglo je smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana. U 2. ispitivanju 50,4% postiglo je smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana. Uz nastavak liječenja liraglutidom za 86,2% od tih ispitanika s ranim odgovorom na liječenje predviđa se da će postići smanjenje tjelesne težine od $\geq 5\%$, a za 51% predviđa se da će postići smanjenje tjelesne težine od $\geq 10\%$ nakon jedne godine liječenja. Predviđeni srednji gubitak tjelesne težine u ispitanika s ranim odgovorom na liječenje koji dovrše jednu godinu liječenja iznosi 11,2% njihove tjelesne težine na početku ispitivanja (9,7% za muškarce i 11,6% za žene). U slučaju bolesnika koji su postigli smanjenje tjelesne težine $<5\%$ nakon 12 tjedana na dozi liječenja liraglutidom, udio bolesnika koji nisu postigli smanjenje tjelesne težine od $\geq 10\%$ nakon jedne godine iznosi 93,4%.

Kontrola glikemije

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo glikemijske parametre u svim podpopulacijama s normoglikemijom, predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2. U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja manje je bolesnika liječenih liraglutidom razvilo šećernu bolest tipa 2 u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (0,2% naspram 1,1%). Više je bolesnika s predijabetesom na početku ispitivanja postiglo reverziju predijabetesa u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (69,2% naspram 32,7%). U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika s nastupom šećerne bolesti tipa 2 procijenjena kao vrijeme do nastupa. U 160-tjednu, tijekom liječenja, šećerna bolest tipa 2 dijagnosticirana je u 3% bolesnika liječenih lijekom Saxenda i 11% bolesnika koji su primali placebo. Procijenjeno vrijeme do nastupa šećerne bolesti tipa 2 za bolesnike liječene liraglutidom u dozi od 3,0 mg bilo je 2,7 puta duže (s intervalom pouzdanosti od 95% od [1,9; 3,9]), te je omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 bio 0,2 za liraglutid naspram placeba.

Kardiometabolički faktori rizika

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo sistolički krvni tlak i opseg struka u usporedbi s placebom (tablice 4, 5 i 6).

Indeks apneja-hipopneja (AHI)

Liječenje liraglutidom značajno je smanjilo težinu opstruktivne apneje u snu prema procjeni promjene od početne vrijednosti u AHI-ju u usporedbi s placebom (tablica 7).

Tablica 4 1. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 56. tjednu

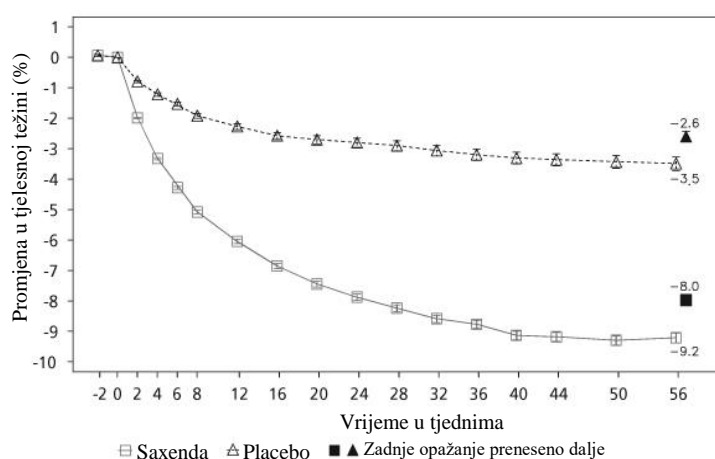
	Saxenda (N= 2437)	Placebo (N= 1225)	Saxenda naspram placeba		
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Srednja promjena u 56. tjednu, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Srednja promjena u 56. tjednu, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Udio bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Udio bolesnika koji su izgubili $>10\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glikemija i kardiometabolički faktori					
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	
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)
Sistolički krvni tlak, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Dijastolički krvni tlak, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Opseg struka, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA_{1c}, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ / $>10\%$ tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). * p <0,05.** p <0,0001. CI= interval pouzdanosti. FPG= glukoza u plazmi natašte. SD= standardna devijacija.

Tablica 5 1. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 160. tjednu

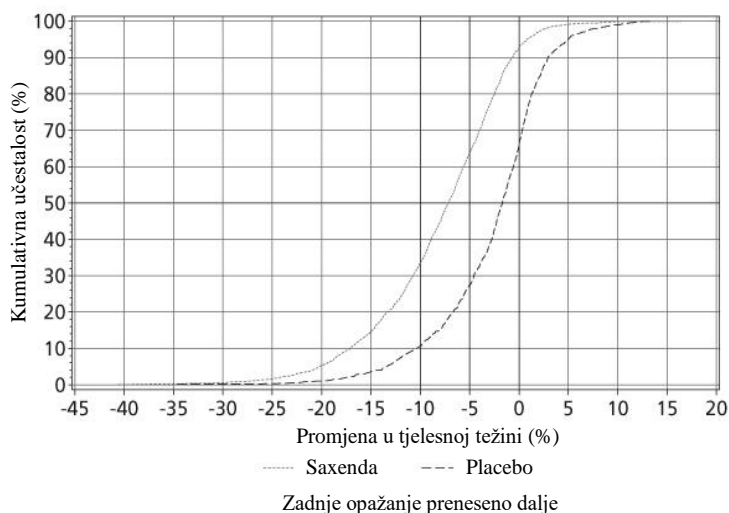
	Saxenda (N= 1472)	Placebo (N= 738)	Saxenda naspram placeba		
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	-		
Srednja promjena u 160. tjednu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Srednja promjena u 160. tjednu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Udio bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 160. tjednu, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Udio bolesnika koji su izgubili $>10\%$ tjelesne težine u 160. tjednu, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Glikemija i kardiometabolički faktori					
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	
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)
Sistolički krvni tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Dijastolički krvni tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Opseg struka, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA_{1c}, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 160. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 160. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ / $>10\%$ tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). ** p <0,0001. CI= interval pouzdanosti. FPG= glukoza u plazmi natašte. SD= standardna devijacija.



Zabilježene vrijednosti za bolesnike koji su dovršili svaki planirani posjet

Slika 1 Promjena od početne vrijednosti u tjelesnoj težini (%) u odnosu na vrijeme u 1. ispitivanju (0. do 56. tjedna)



Slika 2 Kumulativna distribucija promjene u tjelesnoj težini (%) nakon 56 tjedana liječenja u 1. ispitivanju

Tablica 6 2. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 56. tjednu

	Saxenda (N= 412)	Placebo (N= 211)	Saxenda naspram placeba		
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Srednja promjena u 56. tjednu, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Srednja promjena u 56. tjednu, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Udio bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Udio bolesnika koji su izgubili $>10\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glikemija i kardiometabolički faktori					
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	
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)
Sistolički krvni tlak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Dijastolički krvni tlak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Opseg struka, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA_{1c}, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ / $>10\%$ tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI= interval pouzdanosti. FPG= glukoza u plazmi natašte. SD= standardna devijacija.

Tablica 7 3. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini i indeksu apneja-hipopneja u 32. tjednu

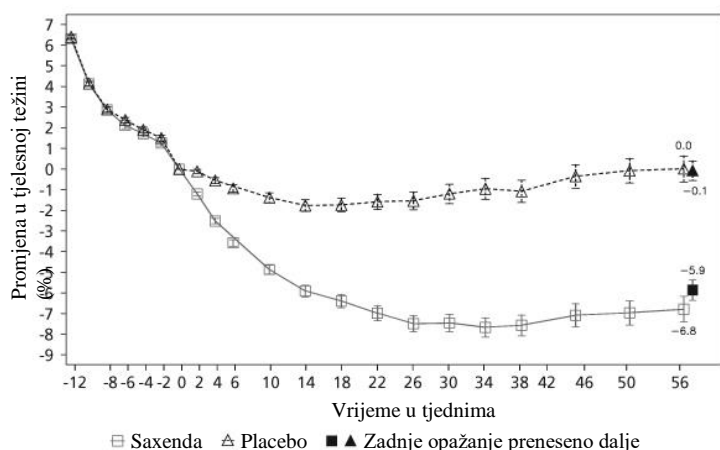
	Saxenda (N= 180)	Placebo (N= 179)	Saxenda naspram placebo		
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Srednja promjena u 32. tjednu, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Srednja promjena u 32. tjednu, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Udio bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 32. tjednu, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Udio bolesnika koji su izgubili $>10\%$ tjelesne težine u 32. tjednu, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	
Indeks apneja-hipopneja, događaji/ sat	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 32. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 32. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja (95% CI). Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ / $>10\%$ tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). * p <0,05. ** p <0,0001. CI= interval pouzdanosti. SD= standardna devijacija.

Tablica 8 4. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini u 56. tjednu

	Saxenda (N= 207)	Placebo (N= 206)	Saxenda naspram placebo
Početna vrijednost, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Srednja promjena u 56. tjednu, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Srednja promjena u 56. tjednu, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Udio bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Udio bolesnika koji su izgubili $>10\%$ tjelesne težine u 56. tjednu, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ / $>10\%$ tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). ** p <0,0001. CI= interval pouzdanosti. SD= standardna devijacija.



Zabilježene vrijednosti za bolesnike koji su dovršili svaki planirani posjet

Slika 3 Promjena od randomizacije (0. tjedan) u tjelesnoj težini (%) u odnosu na vrijeme u 4. ispitivanju

Prije 0. tjedna bolesnici su liječeni samo niskokalorijskom dijetom i tjelovježbom. U 0. tjednu randomizacijom je odlučeno koji će bolesnici dobiti lijek Saxenda, a koji placebo.

Imunogenost

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine i peptide, u bolesnika se tijekom liječenja liraglutidom mogu razviti protutijela na liraglutid. U kliničkim ispitivanjima u 2,5% bolesnika liječenih liraglutidom razvila su se protutijela na liraglutid. Stvaranje protutijela nije povezano sa smanjenom djelotvornošću liraglutida.

Kardiovaskularna procjena

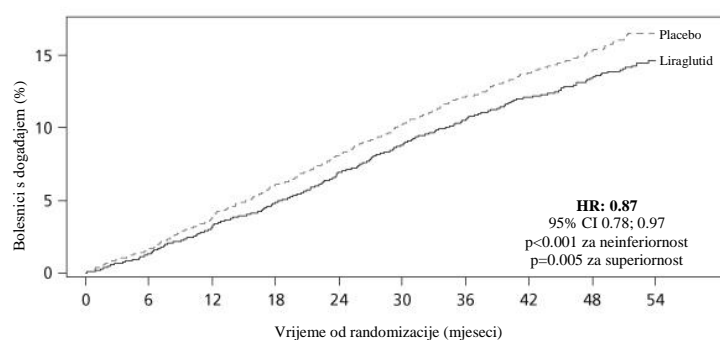
Velike štetne kardiovaskularne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) utvrdila je vanjska neovisna skupina stručnjaka i definirani su kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda i kardiovaskularna smrt. U svim dugotrajnim kliničkim ispitivanjima lijeka Saxenda dogodilo se 6 MACE-a u bolesnika liječenih liraglutidom i 10 MACE-a u bolesnika koji su primali placebo. Omjer hazarda i 95% CI iznosi 0,33 [0,12; 0,90] za liraglutid naspram placeba. Srednje povećanje srčane frekvencije u odnosu na početnu vrijednost od 2,5 otkucaja po minuti (u različitim ispitivanjima u rasponu od 1,6 do 3,6 otkucaja po minuti) zabilježeno je tijekom liječenja liraglutidom u kliničkim ispitivanjima faze 3. Srčana frekvencija dostigla je vršnu vrijednost nakon otprilike 6 tjedana. Dugoročni klinički učinak tog srednjeg povećanja srčane frekvencije nije ustanovljen. Promjena srčane frekvencije bila je reverzibilna nakon prekida liječenja liraglutidom (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje LEADER (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) uključivalo je 9340 bolesnika s nedovoljno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2. Velika većina tih bolesnika imala je ustanovljenu kardiovaskularnu bolest. Bolesnicima su uz osnovno standardno liječenje randomizirano dodijeljeni liraglutid jednom dnevno do 1,8 mg (4668) ili placebo (4672).

Trajanje izloženosti bilo je između 3,5 i 5 godina. Srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine, a srednja vrijednost ITM-a bila je 32,5 kg/m². Početna srednja vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,7 i poboljšana je nakon 3 godine za 1,2% u bolesnika koji su primali liraglutid odnosno za 0,8% u bolesnika koji su primali placebo. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE): kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda.

Liraglutid je značajno smanjio stopu velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (događaji primarne mjere ishoda, MACE) naspram placeba (3,41 u skupini za liraglutid naspram 3,90 za placebo na 100

bolesnik-godina praćenja) sa smanjenjem rizika od 13%, HR 0,87, [0,78; 0,97] [95% CI]) (p=0,005) (vidjeti sliku 4).



Bolesnici s rizikom										
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: Potpuni skup podataka za analizu
(engl. full analysis set, FAS)

Slika 4 Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog MACE događaja – FAS populacija

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Saxenda u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje pretilosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U dvostruko slijepom ispitivanju u kojem su se uspoređivale djelotvornost i sigurnost lijeka Saxenda naspram placeba na gubitak tjelesne težine u pretilih adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, Saxenda je bila superiornija u odnosu na placebo u smanjenju tjelesne težine (procijenjeno kao rezultat standardne devijacije ITM-a) nakon 56 tjedana liječenja (tablica 9).

Veći udio bolesnika postigao je $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ smanjenja ITM-a uz liraglutid nego s placebom, isto tako i veća smanjenja srednje vrijednosti ITM-a i tjelesne težine (tablica 9). Nakon 26 tjedana razdoblja praćenja bez primjene lijeka, zabilježeno je ponovno vraćanje tjelesne težine uz liraglutid naspram placeba (tablica 9).

Tablica 9 Ispitivanje 4180: Promjene u tjelesnoj težini i ITM od početne vrijednosti u 56. tjednu i promjene rezultata standardne devijacije ITM-a (engl. standard deviation score, SDS) od 56. tjedna do 82. tjedna

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda naspram placeba
SDS ITM-a			
Početna vrijednost, SDS ITM-a (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. tjedan, SDS ITM-a (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Srednja vrijednost promjene od 56. tjedna do 82. tjedna, SDS ITM-a (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Tjelesna težina			
Početna vrijednost, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)

ITM			
Početna vrijednost, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Udio bolesnika sa ≥5% smanjenjem početne vrijednosti ITM-a u 56. tjednu, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Udio bolesnika sa ≥10% smanjenjem početne vrijednosti ITM-a u 56. tjednu, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Potpuni skup podataka za analizu. Za SDS ITM-a, tjelesnu težinu i ITM, početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a usporedbe liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Za SDS ITM-a, vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od 56. tjedna do 82. tjedna predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a usporedbe liječenja u 82. tjednu su procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥5%/≥10% početne vrijednosti ITM-a, navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Opažanja koja nedostaju dobivena su iz placebo skupine temeljeno na pristupu višestruke (x100) imputacije skokom na referencu (engl. *jump to reference multiple imputation*). *p<0,01, **p<0,001. CI=interval pouzdanosti. SD=standardna devijacija.

Temeljeno na podnošljivosti, 103 bolesnika (82,4%) povećala su dozu i ostali na dozi od 3,0 mg, 11 bolesnika (8,8%) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 2,4 mg, 4 bolesnika (3,2%) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 1,8 mg, 4 bolesnika (3,2%) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 1,2 mg i 3 bolesnika (2,4%) ostalo je na dozi od 0,6 mg.

Nisu pronađeni učinci na rast ili razvoj u pubertetu nakon 56 tjedana liječenja.

Provedeno je ispitivanje koje se sastojalo od 16-tjednog dvostruko slijepog razdoblja i 36-tjednog otvorenog razdoblja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost lijeka Saxenda u pedijatrijskih bolesnika s Prader-Willijevim sindromom i pretilošću. Ispitivanje je uključivalo 32 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina (dio A) i 24 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina (dio B). Bolesnici su randomizirani na lijek Saxenda ili placebo u omjeru 2:1. Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 45 kg započeli su liječenje s nižom početnom dozom, 0,3 mg umjesto 0,6 mg, uz postupno povećanje do maksimalne doze od 2,4 mg.

Procijenjena razlika u liječenju na temelju srednje vrijednosti SDS ITM-a u 16. tjednu (dio A: -0,20 naspram 0,13, dio B: -0,50 naspram -0,44) i 52. tjednu (dio A: -0,31 naspram -0,17, dio B: -0,73 naspram -0,67) bila je slična s lijekom Saxenda i placebom.

Iz ispitivanja nisu proizašla nova sigurnosna pitanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene apsorpcija liraglutida je spora i dostiže maksimalnu koncentraciju otprilike 11 sati nakon doziranja. Prosječna koncentracija liraglutida ($AUC_{t/24}$) u stanju dinamičke ravnoteže dostigla je otprilike 31 nmol/l u pretilih (ITM 30–40 kg/m²) bolesnika nakon primjene 3 mg liraglutida. Izloženost liraglutidu rasla je proporcionalno dozi. Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene otprilike je 55%.

Distribucija

Srednji prividni volumen distribucije nakon supkutane primjene iznosi 20–25 l (za osobu težine otprilike 100 kg). Liraglutid se u velikoj mjeri veže za protein plazme (>98%).

Biotransformacija

Tijekom 24 sata od primjene jedne doze [³H]-liraglutida u zdravih ispitanika glavna sastavnica u plazmi bio je nepromijenjeni liraglutid. Otkrivena su dva sporedna metabolita u plazmi ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti).

Eliminacija

Liraglutid se endogeno metabolizira na sličan način kao i veliki proteini te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije. Nakon jedne doze [³H]-liraglutida nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u mokraći niti u stolici. Tek se manji dio primijenjene radioaktivnosti izlučio kao metaboliti povezani s liraglutidom u mokraći ili stolici (6% odnosno 5%). Radioaktivnost se u mokraći i stolici uglavnom izlučivala tijekom prvih 6–8 dana, a odgovarala je trima sporednim metabolitima.

Srednja vrijednost klirensa nakon supkutane primjene liraglutida iznosi otprilike 0,9–1,4 l/h, uz poluvijek eliminacije od otprilike 13 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Prema rezultatima analize populacijskih farmakokinetičkih podataka pretilih i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (18 do 82 godina), dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku liraglutida. Nije potrebno prilagođavanje doziranja prema dobi.

Spol

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize žene imaju 24% niži klirens liraglutida prilagođen tjelesnoj težini u odnosu na muškarce. Na temelju podataka o odgovoru na izloženost nije potrebno prilagođavanje doze prema spolu.

Etničko podrijetlo

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom i pretila bolesnike bijele, crne, azijske i hispano/ne-hispano skupine, etničko podrijetlo nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku liraglutida.

Tjelesna težina

Izloženost liraglutidu smanjuje se kako se povećava početna vrijednost tjelesne težine. Dnevna doza liraglutida od 3,0 mg omogućuje odgovarajuće sistemske izloženosti za raspon tjelesne težine 60-234 kg za koji je u kliničkim ispitivanjima procijenjen odgovor na izloženost. Izloženost liraglutidu nije ispitivana u bolesnika tjelesne težine >234 kg.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika liraglutida procjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetre u ispitivanju s jednom dozom lijeka (0,75 mg). U usporedbi sa zdravim ispitanicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13–23% kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Ta je izloženost bila značajno manja (44%) u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stupanj >9).

Oštećenje bubrega

Izloženost liraglutidu bila je smanjena u bolesnika s oštećenjem bubrega u usporedbi s pojedincima s normalnom bubrežnom funkcijom u ispitivanju s jednom dozom lijeka (0,75 mg). Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33%, 14%, 27% odnosno 26% u ispitanika s blagim (klirens kreatinina, CrCl 50-80 ml/min), umjerenim (CrCl 30-50 ml/min) i teškim (CrCl <30 ml/min) oštećenjem bubrega, odnosno u završnom stadiju bolesti bubrega kada je potrebna dijaliza.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva liraglutida u dozi od 3,0 mg procjenjivala su se u kliničkim ispitivanjima u pretilih adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina (134 bolesnika, tjelesne težine 62-178 kg). Izloženost liraglutidu u adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina) bila je slična kao i u pretilih odraslih.

Farmakokinetička svojstva također su procijenjena u kliničkom farmakološkom ispitivanju u pretiloj pedijatrijskoj populaciji u dobi od 7-11 godina (13 bolesnika, tjelesne težine 54-87 kg). Nakon prilagodbe za tjelesnu težinu, izloženost povezana s liraglutidom u dozi od 3,0 mg bila je usporediva između djece u dobi od 7 do 11 godina, adolescenata i pretilih odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače zabilježeni su u dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa. Najveća doza bez štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u štakora nije zabilježena. Ovi tumori nisu zabilježeni u majmuna liječenih tijekom 20 mjeseci. Ovi nalazi u glodavaca uzrokovani su negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni drugi tumori povezani s liječenjem.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na plodnost osim blago povećanog broja rane smrti embrija pri najvišoj dozi. Doziranje liraglutida tijekom sredine gestacijskog razdoblja uzrokovalo je smanjenje majčine težine i fetalnog rasta, uz dvosmislene učinke na rebra kod štakora te skeletne promjene u kunića. Neonatalni rast bio je smanjen u štakora tijekom izloženosti liraglutidu i to se zadržalo tijekom razdoblja nakon odvikavanja od sisanja u skupini na visokoj dozi lijeka. Nije poznato je li smanjeni rast mladunaca uzrokovan smanjenim unosom mlijeka u mladunaca zbog izravnog učinka GLP-1 ili smanjenom proizvodnjom majčinog mlijeka zbog smanjenog unosa kalorija.

Liraglutid uzrokuje odgođeno spolno sazrijevanje u mladih štakora, i u ženki i u mužjaka, pri klinički značajnim izloženostima. Te odgode nisu imale utjecaja na plodnost i reproduktivnu sposobnost bilo kojeg spola ili sposobnost održavanja skotnosti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat
Propilenglikol
Fenol
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tvari dodane lijeku Saxenda mogu izazvati razgradnju liraglutida. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon prve primjene: 1 mjesec

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon prve primjene: čuvati na temperaturi ispod 30°C ili čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak (staklo tipa 1) s klipom (brombutil) i pokrovom od laminirane gume (brombutil/poliizopren) nalazi se u jednokratnoj, višedoznoj napunjenoj brizgalici koja je načinjena od polipropilena, poliacetala, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i može primijeniti doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Veličine pakiranja: 1, 3 ili 5 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno.

Saxenda se ne smije koristiti ako je bila zamrznuta.

Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama NovoFine ili NovoTwist duljine do 8 mm i ne tanjim od 32G.

Igle nisu priložene.

Bolesnika je potrebno savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injiciranje baci u otpad, a brizgalicu spremi bez pričvršćene igle za injiciranje. Tako se sprječava onečišćenje, infekcija i istjecanje lijeka. Time se također osigurava točno doziranje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/992/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danska

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Saxenda 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
liraglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 ml sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 brizgalica

3 brizgalice

5 brizgalica

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i može primijeniti doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama NovoFine ili NovoTwist.

Igle nisu priložene.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.

Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Mjesec dana nakon prve primjene brizgalicu baciti u otpad.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku.

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Saxenda

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Saxenda 6 mg/ml injekcija
liraglutid
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Saxenda 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici liraglutid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Saxenda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Saxenda
3. Kako primjenjivati lijek Saxenda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Saxenda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Saxenda i za što se koristi

Što je Saxenda

Saxenda je lijek za smanjenje tjelesne težine koji sadrži djelatnu tvar liraglutid. Sličan je prirodnom hormonu pod nazivom glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) koji se otpušta iz crijeva nakon obroka. Saxenda djeluje na receptore u mozgu koji kontroliraju apetit i tako stvara osjećaj punoće te Vas čini manje gladnima. To Vam može pomoći da unesete manje hrane i smanjite tjelesnu težinu.

Za što se Saxenda koristi

Saxenda se koristi za smanjenje tjelesne težine kao dodatak dijeti i tjelovježbi u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje imaju:

- indeks tjelesne mase (ITM) 30 kg/m² ili veći (pretilost) ili
- ITM 27 kg/m² i manji od 30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) te zdravstvene probleme povezane s težinom (kao što su šećerna bolest, visoki krvni tlak, abnormalne razine masnoća u krvi ili problemi s disanjem u snu koji se nazivaju „opstruktivna apneja u snu“).

ITM (indeks tjelesne mase) je omjer Vaše težine i visine.

Smijete nastaviti primjenjivati lijek Saxenda samo ako ste izgubili najmanje 5% početne tjelesne težine nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan (vidjeti dio 3.). Savjetujte se s liječnikom prije no što nastavite.

Saxenda se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji:

- su pretili (dijagnosticirao liječnik)
- imaju tjelesnu težinu veću od 60 kg

Smijete nastaviti primjenjivati lijek Saxenda samo ako ste izgubili najmanje 4% ITM-a nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ili na maksimalnoj podnošljivoj dozi (vidjeti dio 3.). Savjetujte se s liječnikom prije no što nastavite.

Dijeta i tjelovježba

Prema uputama svog liječnika započete ćete program dijete i tjelovježbe. Pridržavajte se tog programa dok primjenjujete lijek Saxenda.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Saxenda

Nemojte primjenjivati lijek Saxenda

- ako ste alergični na liraglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Saxenda.

Primjena lijeka Saxenda se ne preporučuje ako imate teško zatajenje srca.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Ne preporučuje se primjena ako ste u dobi od 75 godina ili stariji.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji imaju probleme s bubrezima. Ako imate bolest bubrega ili ste na dijalizi, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji imaju probleme s jetrom. Ako imate problema s jetrom, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ovaj se lijek ne preporučuje ako imate teških problema sa želucom ili crijevima, što rezultira odgođenim pražnjenjem želuca (što se naziva gastropareza), kao ni ako imate upalnu bolest crijeva.

Osobe sa šećernom bolešću

Ako imate šećernu bolest, nemojte primjenjivati lijek Saxenda kao zamjenu za inzulin.

Upala gušterače

Obratite se svojem liječniku ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Upala žučnog mjehura i žučni kamenci

Ako znatno izgubite na tjelesnoj težini, postoji rizik od žučnih kamenaca, a time i od upale žučnog mjehura. Prestanite s primjenom lijeka Saxenda te se odmah obratite liječniku ako iskusite jaku bol u gornjem dijelu trbuha, obično najgoru na desnoj strani ispod rebra. Bol možete osjećati skroz do leđa ili desnog ramena. Pogledajte dio 4.

Bolest štitnjače

Savjetujte se sa svojim liječnikom ako imate bolest štitnjače, uključujući čvorove na štitnjači i povećanje štitne žlijezde.

Puls

Obratite se svom liječniku ako tijekom liječenja lijekom Saxenda imate palpitacije (osjećaj lupanja srca) ili osjećate ubrzane otkucaje srca dok mirujete.

Gubitak tekućine i dehidracija

Kada započnete liječenje lijekom Saxenda, može doći do gubitka tjelesne tekućine ili možete dehidrirati. To se može dogoditi uslijed mučnine, povraćanja i proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju

tako što ćete piti puno tekućine. Ako imate bilo kakvih pitanja ili nedoumica, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda u djece mlađe od 12 godina nisu ispitane.

Drugi lijekovi i Saxenda

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je potrebno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako:

- uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti pod nazivom „sulfonilureja” (kao što je glimepirid ili glibenklamid) ili ako primjenjujete inzulin – može Vam pasti razina šećera u krvi (hipoglikemija) ako koristite te lijekove zajedno s lijekom Saxenda. Vaš liječnik Vam može prilagoditi dozu lijeka za šećernu bolest kako bi se spriječila niska razina šećera u krvi. Pogledajte dio 4 za znakove upozorenja na nizak šećer u krvi. Ako prilagodite Vašu dozu inzulina, liječnik Vam može preporučiti da češće pratite razinu šećera u krvi.
- uzimate kroz usta varfarin ili druge lijekove koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi (antikoagulansi). Možda će biti potrebne učestalije pretrage krvi kako bi se odredila sposobnost zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Saxenda ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. To je zato što nije poznato utječe li Saxenda na dijete.

Nemojte dojiti ako uzimate lijek Saxenda. To je zato što nije poznato prelazi li Saxenda u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Saxenda utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu uglavnom u prva 3 mjeseca liječenja lijekom Saxenda (pogledajte dio „**Moguće nuspojave**“). Ako osjetite omaglicu, budite posebno oprezni pri vožnji i radu sa strojevima. Ako su Vam potrebne dodatne informacije, obratite se svom liječniku.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Saxenda

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Saxenda

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Prema uputama svog liječnika započete ćete program dijete i tjelovježbe. Pridržavajte se tog programa dok primjenjujete lijek Saxenda.

Koliko injicirati

Odrasli

Vaše će liječenje započeti s niskom dozom koja će se postupno povećavati tijekom prvih pet tjedana liječenja.

- Kada prvi puta počnete primjenjivati lijek Saxenda, početna doza je 0,6 mg jednom dnevno, kroz najmanje jedan tjedan.
- Liječnik će Vas uputiti kako postupno povećati dozu za 0,6 mg, obično svaki tjedan dok ne dođete do preporučene doze od 3,0 mg jednom dnevno.

Vaš liječnik će Vam reći koliko lijeka Saxenda trebate primijeniti svaki tjedan. Obično će Vam reći da se pridržavate tablice u nastavku.

Tjedan	Injicirana doza
1. tjedan	0,6 mg jednom dnevno
2. tjedan	1,2 mg jednom dnevno
3. tjedan	1,8 mg jednom dnevno
4. tjedan	2,4 mg jednom dnevno
Od 5. tjedna nadalje	3,0 mg jednom dnevno

Jednom kada dostignete preporučenu dozu od 3,0 mg u 5. tjednu liječenja, nastavite primjenjivati tu dozu do kraja razdoblja liječenja. Nemojte više povećavati dozu.

Vaš liječnik će redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Adolescenti (≥ 12 godina)

U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih (pogledajte tablicu za odrasle). Potrebno je povećavati dozu do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne postigne maksimalna podnošljiva doza. Dnevne doze veće od 3,0 mg se ne preporučuju.

Kako i kada primjenjivati lijek Saxenda

- Prije prve uporabe brizgalice liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako je upotrebljavati.
- Lijek Saxenda možete primijeniti u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane i pića.
- Primjenjujte lijek Saxenda svakoga dana otprilike u isto vrijeme – odaberite vrijeme u danu koje Vam najbolje odgovara.

Gdje injicirati

Saxenda se daje kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija).

- Najbolja mjesta za injiciranje su prednja strana trbuha (abdomen), prednja strana bedara ili nadlaktice.
- Nemojte injicirati u venu ili mišić.

Detaljne upute za uporabu nalaze se na poleđini ove Upute o lijeku.

Osobe sa šećernom bolešću

Obavijestite svog liječnika ako imate šećernu bolest. Vaš liječnik Vam može prilagoditi doze lijekova za šećernu bolest kako bi se spriječila niska razina šećera u krvi.

- Nemojte miješati lijek Saxenda s drugim lijekovima koji se injiciraju (npr. inzulini).
- Nemojte primjenjivati lijek Saxenda zajedno s drugim lijekovima koji sadrže agoniste receptora GLP-1 (kao što je eksenatid ili liksisenatid).

Ako primijenite više lijeka Saxenda nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Saxenda nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom ili odite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Možda će Vam biti potrebno liječenje. Mogući su sljedeći učinci:

- mučnina
- povraćanje
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija). Za znakove upozorenja na nisku razinu šećera u krvi pogledajte dio „Česte nuspojave“.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Saxenda

- Ako ste zaboravili primijeniti jednu dozu i sjetite se unutar 12 sati od kada obično primjenjujete dozu, injicirajte je čim se sjetite.
- Međutim, ako je od trenutka kada ste morali primijeniti lijek Saxenda prošlo više od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i injicirajte sljedeću dozu narednog dana u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte primijeniti dvostruku dozu niti povećati dozu sljedeći dan kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Saxenda

Nemojte prestati primjenjivati lijek Saxenda bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Kod bolesnika liječenih lijekom Saxenda rijetko su prijavljene određene teške alergijske reakcije (anafilaksa). Odmah odite svom liječniku ako dobijete simptome kao što su problemi s disanjem, oticanje lica i grla te ubrzani otkucaji srca.

Slučajevi upale gušterače (pankreatitisa) prijavljeni su manje često kod bolesnika liječenih lijekom Saxenda. Pankreatitis je ozbiljno medicinsko stanje, potencijalno opasno po život.

Prestanite primjenjivati lijek Saxenda i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava:

- Jaku i ustrajnu bol u abdomenu (području trbuha) koja se može protezati na leđa, kao i mučninu i povraćanje, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Druge nuspojave

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, glavobolja – ove nuspojave obično nestaju nakon nekoliko dana ili tjedana.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Problemi povezani sa želucem i crijevima kao što su probavne tegobe (dispepsija), upala sluznice želuca (gastritis), nelagoda u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha, žgaravica, nadutost, vjetrovi (flatulencija), podrigivanje i suha usta
- Osjećaj slabosti ili umora
- Promijenjen osjet okusa
- Omaglica
- Poteškoće sa spavanjem (nesanica). To se najčešće događa tijekom prva 3 mjeseca liječenja.
- Žučni kamenci
- Reakcije na mjestu injiciranja (kao što su modrice, bol, nadražena, svrbež i osip)
- Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija). Znakovi koji upozoravaju na nisku razinu šećera u krvi mogu se pojaviti iznenada, a mogu uključivati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu, snažan osjećaj gladi, promjene vida, osjećaj pospanosti, osjećaj slabosti, nervozu, tjeskobu, smetenost, poteškoće s koncentracijom te tresavicu (nevoljno drhtanje). Liječnik će Vam reći kako liječiti nizak šećer u krvi i što učiniti primijetite li te znakove upozorenja.
- Porast enzima gušterače, kao što su lipaza i amilaza.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Gubitak tekućine (dehidracija). Veća je vjerojatnost da će do toga doći na početku liječenja i može biti uzrokovano povraćanjem, mučninom i proljevom
- Odgođeno pražnjenje želuca
- Upala žučnog mjehura
- Alergijske reakcije uključujući kožni osip
- Opće loše stanje
- Ubrzani puls.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Smanjena funkcija bubrega
- Akutno zatajenje bubrega. Znakovi mogu uključivati smanjeni volumen urina, metalni okus u ustima i lako nastajanje modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljujućim nuspojavu možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Saxenda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Saxenda se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije prve primjene:

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon što počnete upotrebljavati brizgalicu:

Brizgalicu možete koristiti mjesec dana ako je čuvate na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku (2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Kad brizgalicu ne koristite, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako otopina nije bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Saxenda sadrži

- Djelatna tvar je liraglutid. 1 ml otopine za injekciju sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.
- Drugi sastojci su natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) te voda za injekcije.

Kako Saxenda izgleda i sadržaj pakiranja

Saxenda je bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i može primijeniti doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Saxenda je dostupna u pakiranjima koja sadrže 1, 3 ili 5 brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Igle nisu priložene.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu lijeka Saxenda 6 mg/ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prije uporabe Saxenda napunjene brizgalice, **pažljivo pročitajte ove upute. Ne koristite brizgalicu ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako se ispravno koristi.**

Započnite tako što ćete provjeriti brizgalicu **kako biste bili sigurni da sadrži lijek Saxenda 6 mg/ml**, a zatim pogledajte ilustracije u nastavku kako biste se upoznali s različitim dijelovima brizgalice i s iglom.

Ako ste slijepi ili slabo vidite i ne možete pročitati brojčanik doze na brizgalici, ne koristite ovu brizgalicu bez tuđe pomoći. Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti Saxenda napunjenu brizgalicu.

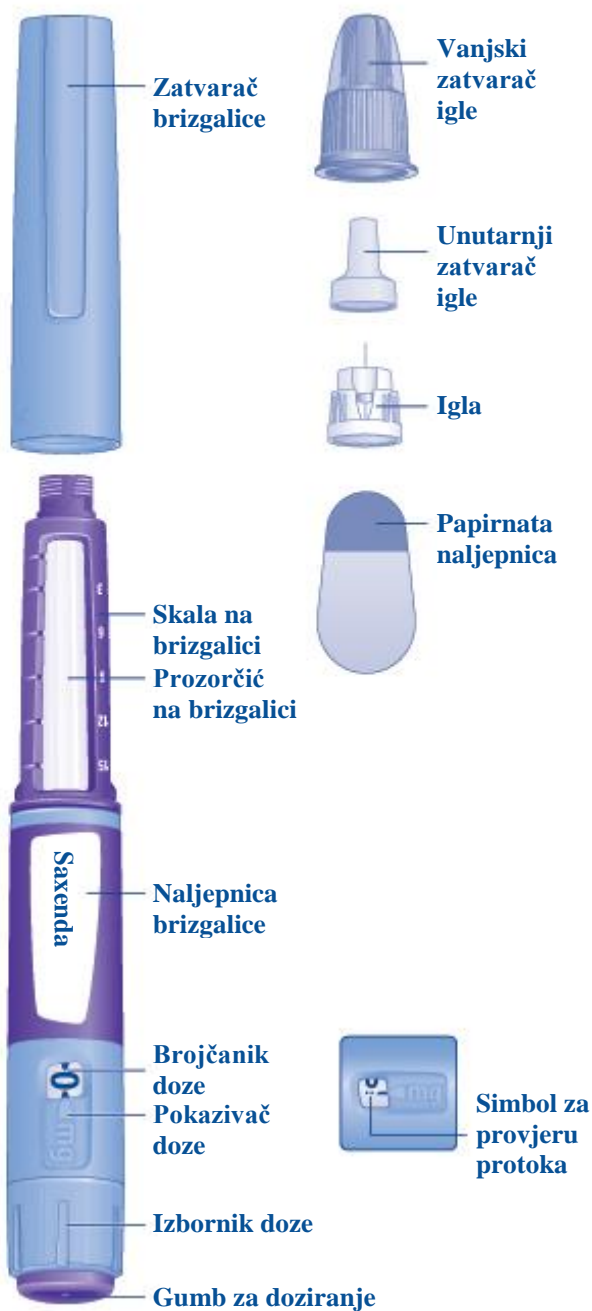
Vaša brizgalica napunjena je brizgalica s mogućnošću odabira doze. Sadrži 18 mg liraglutida i isporučuje doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg. Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama NovoFine ili NovoTwist duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G.

Igle nisu priložene u pakiranju.

Važne informacije

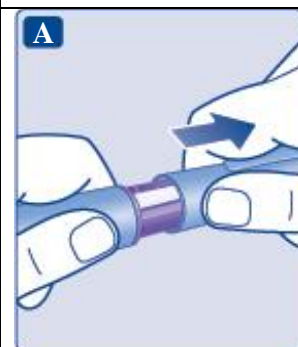
Obratite posebnu pozornost na ove napomene jer su važne za sigurnu uporabu brizgalice.








Saxenda napunjena brizgalica i igla (primjer)








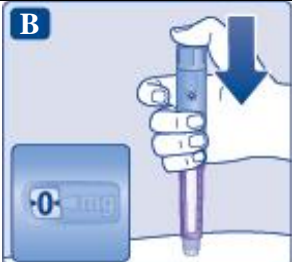


1 Pripremite brizgalicu s novom iglom



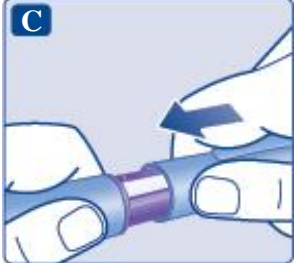
- **Provjerite naziv i obojenu naljepnicu** na brizgalici kako biste bili sigurni da sadrži lijek Saxenda. To je posebno važno ako primjenjujete više od jedne vrste lijeka koji se injicira. Primjena pogrešnog lijeka može naštetiti Vašem zdravlju.
- **Skinite zatvarač brizgalice.**



<ul style="list-style-type: none"> • Provjerite da je otopina u brizgalici bistra i bezbojna. Pogledajte kroz prozorčić na brizgalici. Ne koristite brizgalicu ako otopina izgleda zamućeno. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uzmite novu iglu i otrgnite papirnatu naljepnicu. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pričvrstite iglu ravno na brizgalicu. Okrećite je sve dok ne bude dobro učvršćena. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za poslije. Trebat će Vam nakon injiciranja da na siguran način skinete iglu s brizgalice. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga u otpad. Ako ga pokušate vratiti, možete se slučajno ubosti na iglu. Na vrhu igle može se pojaviti kapljica otopine. To je normalno, ali ipak morate provjeriti protok ako prvi put koristite novu brizgalicu. Ne pričvršćujte novu iglu na brizgalicu dok niste spremni za primjenu injekcije. ⚠ Uvijek koristite novu iglu za svaku injekciju. Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju i neispravno doziranje. ⚠ Nikada ne koristite savijenu ili oštećenu iglu. 	
<p>2 Provjerite protok</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provjerite protok prije prvog injiciranja svaki puta kad uzmete novu brizgalicu. Ako je brizgalica već u upotrebi, prijedite na korak 3 „Odaberite dozu“. • Okrećite izbornik doze dok brojčanik doze ne prikaže simbol za provjeru protoka (). 	

<ul style="list-style-type: none"> • Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore. Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok se brojčanik doze ne vrati na 0. Znamenka 0 mora se poravnati s pokazivačem doze. Na vrhu igle bi se trebala pojaviti kapljica otopine. <p>Na vrhu igle može ostati kapljica, ali neće biti injicirana. Ako se kapljica ne pojavi, ponovite korak 2 „Provjerite protok“ do šest puta. Ako se kapljica i dalje ne pojavi, promijenite iglu i ponovite korak 2 „Provjerite protok“ još jednom. Ako se još uvijek ne pojavi kapljica, brizgalicu bacite u otpad i uzmite novu.</p> <p>⚠ Prije nego prvi put upotrijebite novu brizgalicu uvijek provjerite da se kapljica pojavila na vrhu igle. Time se osigurava protok otopine. Ako se kapljica ne pojavi, nećete injicirati nimalo lijeka, iako će se brojčanik doze možda pomicati. To može značiti da je igla začepljena ili oštećena. Ako ne provjerite protok prije prve injekcije svakom novom brizgalicom, možda nećete dobiti propisanu dozu i željeni učinak lijeka Saxenda.</p>	
<p>3 Odaberite dozu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okrećite izbornik doze sve dok brojčanik doze ne prikaže Vašu dozu (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ili 3,0 mg). Ako ste odabrali pogrešnu dozu, možete okretati izbornik doze unaprijed ili unazad do ispravne doze. Brizgalicom možete odmjeriti najviše 3,0 mg. <p>Izbornik doze mijenja dozu. Jedino će brojčanik doze i pokazivač doze pokazati koliko ste mg odabrali po dozi. Možete odabrati do 3,0 mg po dozi. Ako brizgalice sadrži manje od 3,0 mg, brojčanik doze zaustavlja se prije nego se prikaže 3,0. Izbornik doze drugačije „klikne“ kad se okreće unaprijed, unazad ili preko broja preostalih mg. Ne brojite „klikove“ brizgalice.</p> <p>⚠ Prije injiciranja ovog lijeka uvijek koristite brojčanik doze i pokazivač doze da biste provjerili koliko ste mg odabrali. Ne brojite „klikove“ brizgalice. Nemojte koristiti skalu na brizgatici. Ona Vam samo pokazuje približno koliko je otopine preostalo u brizgatici. Samo se doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ili 3,0 mg smiju odabrati izbornikom doze. Odabrana doza mora se precizno poravnati s pokazivačem doze kako biste dobili točnu dozu.</p>	 <p>Primjer: odabrano je 0,6 mg</p>
<p>Koliko je otopine preostalo?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skala na brizgatici pokazuje Vam približno koliko je otopine preostalo u brizgatici. 	 <p>Otprilike koliko je otopine preostalo</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Da biste točno vidjeli koliko je otopine preostalo, koristite brojčanik doze: Okrećite izbornik doze sve dok se brojčanik doze ne zaustavi. Ako pokazuje 3,0, to znači da je najmanje 3,0 mg preostalo u brizgalici. Ako se brojčanik doze zaustavi prije 3,0 mg, to znači da nije ostalo dovoljno otopine za cijelu dozu od 3,0 mg. <p>Ako Vam je potrebno više lijeka nego je preostalo u brizgalici Dozu možete podijeliti između trenutne i nove brizgalice samo ako Vas je tako uputio ili savjetovao liječnik ili medicinska sestra. Koristite kalkulator za planiranje doza sukladno uputama koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre.</p> <p>⚠ Budite vrlo pažljivi kako biste ispravno izračunali. Ako niste sigurni kako podijeliti dozu između dvije brizgalice, odaberite i injicirajte dozu koja Vam je potrebna iz nove brizgalice.</p>	 <p>B</p> <p>Primjer Brojčanik doze zaustavljen: preostalo 2,4 mg</p>
<p>4 Injicirajte dozu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabodite iglu pod kožu kako Vam je pokazao Vaš liječnik ili medicinska sestra. • Provjerite da je brojčanik doze vidljiv. Ne pokrivajte ga prstima. Time biste mogli prekinuti injiciranje. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok brojčanik doze ne prikaže 0. Znamenka 0 mora se poravnati s pokazivačem doze. Tada ćete možda čuti ili osjetiti „klik“. 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Zadržite iglu u koži nakon što se brojčanik doze vrati na 0 i polako brojite do 6. • Ako iglu izvučete ranije, mogli biste vidjeti mlaz otopine iz vrha igle. U tom slučaju neće se primijeniti puna doza. 	 <p>C Polako brojite: 1-2-3-4-5-6</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Izvadite iglu iz kože. Ako se na mjestu injiciranja pojavi krv, lagano pritisnite. Ne trljajte to područje. <p>Možda ćete vidjeti kapljicu otopine na vrhu igle nakon injiciranja. To je normalno i nema učinka na Vašu dozu.</p> <p>⚠ Uvijek motrite brojčanik doze kako biste znali koliko mg ste injicirali. Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok brojčanik doze ne pokaže 0.</p> <p>Kako prepoznati začepљenu ili oštećenu iglu?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako se na brojčaniku doze ne pojavi 0 nakon neprestanog pritiskanja gumba za doziranje, možda ste koristili začepљenu ili oštećenu iglu. • U tom slučaju – niste primili nimalo lijeka – iako se brojčanik doze pomaknuo s početne doze koju ste odabrali. 	 <p>D</p>

<p>Kako postupiti sa začepljenom iglom? Promijenite iglu kako je opisano u koraku 5 „Nakon injiciranja“ i ponovite sve korake počevši od koraka 1 „Pripremite brizgalicu s novom iglom“: Provjerite jeste li odabrali cijelu dozu koju trebate.</p> <p>Nikada ne dirajte brojčanik doze dok injicirate lijek. Time biste mogli prekinuti injiciranje.</p>	
<p>5 Nakon injiciranja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uvedite vrh igle u vanjski zatvarač igle na ravnoj površini ne dodirujući iglu ili vanjski zatvarač igle. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kad je igla pokrivena, pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja. • Odvijte iglu i pažljivo je bacite u otpad. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nakon svake uporabe vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu radi zaštite otopine od svjetlosti. <p>Nakon svakog injiciranja uvijek bacite iglu u otpad kako biste osigurali pogodno injiciranje i kako biste spriječili začepljenje igala. Ako je igla začepljena, nećete injicirati nimalo lijeka.</p> <p>Kad je brizgalica prazna, bacite je u otpad bez nataknete igle, sukladno uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s lokalnim propisima.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Nikada ne pokušavajte vratiti unutarnji zatvarač igle natrag na iglu. Mogli biste se ubosti na iglu. ⚠ Uvijek skinite iglu s brizgalice nakon svakog injiciranja. Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, istjecanje otopine i neispravno doziranje. 	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Dodatne važne informacije <ul style="list-style-type: none"> • Brizgalicu i igle uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata drugih, osobito djece. • Nikada ne dijelite svoju brizgalicu ili igle s drugim osobama. • Osobe koje skrbe za bolesnika trebaju biti osobito oprezne pri rukovanju rabljenim iglama – kako bi spriječile ozljede iglom i prijenos infekcije. 	
<p>Održavanje brizgalice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne ostavljajte brizgalicu u vozilu ili na drugom mjestu gdje može biti prevruće ili prehladno. • Nemojte injicirati lijek Saxenda koji je bio zamrznut. Ako to učinite, možda nećete dobiti željeni učinak ovoga lijeka. • Ne izlažite brizgalicu prašini, prljavštini ili tekućini. • Nemojte prati, namakati ili podmazivati svoju brizgalicu. Ako je potrebno, očistite je vlažnom krpicom s blagim deterdžentom. • Brizgalicu nemojte bacati niti s njom udarati po tvrdoj površini. Ako Vam ispadne ili mislite da nešto nije u redu s njom, pričvrstite novu iglu i provjerite protok prije injiciranja. 	

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ne pokušavajte ponovno napuniti brizgalicu. Nakon što se isprazni, morate je baciti u otpad.• Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu ili je rastavljati. | |
|--|--|