

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saxenda, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 6 mg liraglutylu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutylu w 3 ml.

* analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wytwarzany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny, izotoniczny roztwór; pH=8,15.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Saxenda jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi:

- ≥ 30 kg/m² (otyłość), lub
- ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny.

Należy przerwać leczenie, jeżeli po 12 tygodniach stosowania produktu Saxenda w dawce 3,0 mg na dobę u pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5%.

Młodzież (≥ 12 lat)

Produkt leczniczy Saxenda może być stosowany jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:

- otyłością (wskaźnik masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) odpowiadający ≥ 30 kg/m² u dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym)*,
- masą ciała powyżej 60 kg.

Należy przerwać i poddać ocenie efekty leczenia, jeżeli nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI lub BMI z jednym odchyleniem standardowym o co najmniej 4% po 12 tygodniach stosowania produktu Saxenda w dawce 3,0 mg na dobę lub w maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

*Punkty odcięcia BMI określone przez międzynarodowy standard IOTF (ang. International Obesity Task Force) dla otyłości według płci w przedziale wiekowym 12–18 lat (patrz tabela 1):

Tabela 1 Punkty odcięcia BMI określone przez międzynarodowy standard IOTF dla otyłości według płci w przedziale wiekowym 12–18 lat

Wiek (lata)	BMI odpowiadający 30 kg/m ² u dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym.	
	Płeć męska	Płeć żeńska
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 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 0,6 mg raz na dobę. W celu poprawy tolerancji leku przez przewód pokarmowy, dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,6 mg na dobę w odstępach wynoszących co najmniej tydzień, aż do dawki wynoszącej 3,0 mg raz na dobę (patrz tabela 2). Jeśli przez kolejne dwa tygodnie po zwiększeniu dawki produkt jest źle tolerowany, należy rozważyć zakończenie leczenia. Dobbwe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Tabela 2 Harmonogram zwiększania dawki

	Dawka	Tygodnie
Zwiększanie dawki 4 tygodnie	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dawka podtrzymująca	3,0 mg	

Młodzież (> 12 lat)

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 18 lat powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz tabela 2). Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Dobbwe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Pominięcie dawki

Jeśli dawka została pominięta i nie upłynęło jeszcze 12 godzin od ustalonej pory podawania leku, dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej. Jeśli do podania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i następną dawkę przyjąć zgodnie z wcześniej

ustalonym schematem dawkowania raz na dobę. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki ani zwiększać dawki następnego dnia w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Produkt leczniczy Saxenda nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym agonistą receptora GLP-1.

Rozpoczynając stosowanie produktu Saxenda, należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanej jednocześnie insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonilomocznika), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min.). Produkt leczniczy Saxenda nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.), w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Saxenda nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność, stosując go u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Saxenda u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostały określone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Saxenda należy podawać wyłącznie podskórnie. Produktu leczniczego Saxenda nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Saxenda podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków. Wstrzyknięcia należy wykonywać w powłoki jamy brzusznej, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Jednakże, lepiej jest wstrzykiwać produkt leczniczy Saxenda w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory.

Dalsze wskazówki dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na liraglutyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z niewydolnością serca

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (New York Heart Association), dlatego też nie zaleca się stosowania liraglutynu w tej grupie pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w celu kontroli masy ciała u pacjentów:

- w wieku 75 lat lub starszych,
- leczonych innymi produktami w celu kontroli masy ciała,
- z otyłością wtórną spowodowaną zaburzeniami endokrynologicznymi lub zaburzeniami odżywiania, bądź leczonych produktami, mogącymi powodować przyrost masy ciała,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ponieważ stosowanie liraglutynu w celu kontroli masy ciała nie zostało zbadane u pacjentów z łagodnymi ani umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Doświadczenia związane ze stosowaniem u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparezą cukrzycową są ograniczone. Stosowanie liraglutynu nie jest zalecane u tych pacjentów, gdyż wiąże się z wystąpieniem przemijających działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano wystąpienie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liraglutynu, a po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie liraglutynem nie powinno być wznawiane.

Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego

W badaniach klinicznych dotyczących kontroli masy ciała, obserwowano częstsze występowanie kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów stosujących liraglutyn, niż u osób przyjmujących placebo. Możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej, a tym samym zapalenia pęcherzyka żółciowego, w wyniku znacznego zmniejszenia masy ciała, tylko częściowo tłumaczy wzrost częstości występowania tych zaburzeń podczas stosowania liraglutynu. Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego mogą wiązać się z koniecznością hospitalizacji i chirurgicznego usunięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii). Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Choroba tarczycy

W badaniach klinicznych leczenia cukrzycy typu 2 działania niepożądane dotyczące tarczycy, jak powiększenie tarczycy, były obserwowane w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy. W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu u pacjentów z chorobami tarczycy.

Częstość akcji serca

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie częstości akcji serca podczas stosowania liraglutynu (patrz punkt 5.1). Częstość akcji serca należy kontrolować w regularnych odstępach, zgodnie z zasadami postępowania przyjętymi w praktyce klinicznej. Należy poinformować pacjentów o objawach wzrostu częstości akcji serca (kołatanie serca lub uczucie gwałtownego bicia serca w spoczynku). U pacjentów, u których stwierdzono znaczący klinicznie, długotrwały wzrost częstości akcji serca w spoczynku, należy przerwać leczenie liraglutynem.

Odwodnienie

U pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1 zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni liraglutynem powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia związanym z działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit oraz o konieczności zapobiegania niedoborom płynów.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

U pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących liraglutyn w skojarzeniu z insuliną i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika ryzyko hipoglikemii może być zwiększone. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę insuliny i (lub) pochodnej sulfonilomocznika.

Dzieci i młodzież

Epizody hipoglikemii istotnej klinicznie zgłaszano u młodzieży (≥ 12 lat) leczonej liraglutynem. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach towarzyszących hipoglikemii oraz odpowiednich działaniach.

Hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną

Nie stosować produktu leczniczego Saxenda jako zamiennika insuliny u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Saxenda zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, wykazano bardzo niski potencjał wchodzenia liraglutynu w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami czynnymi związanymi z cytochromem P450 (CYP 450) oraz wiązania z białkami osocza.

Niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka wywołane działaniem liraglutynu może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Badania interakcji nie wykazały żadnego klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Przeprowadzono badania dotyczące interakcji liraglutynu w dawce 1,8 mg. Wpływ liraglutynu na tempo opróżniania żołądka w przypadku stosowania w dawce wynoszącej 1,8 mg i w dawce 3,0 mg był taki sam (wartość $AUC_{0-300 \text{ min}}$ dla paracetamolu). U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutynem odnotowano przynajmniej jeden przypadek ostrej biegunki. Biegunka może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia liraglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR, International Normalised Ratio).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg. Wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się o 15 min. W przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Atorwastatyna

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu atorwastatyny w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg. Dlatego też w przypadku stosowania atorwastatyny jednocześnie z liraglutydem nie ma konieczności dostosowywania dawki. Po zastosowaniu liraglutylu wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Gryzeofulwina

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu gryzeofulwiny w pojedynczej dawce wynoszącej 500 mg. Wartość C_{max} gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, natomiast średnia wartość t_{max} nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny i innych związków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Digoksyna

Podanie digoksyny w pojedynczej dawce wynoszącej 1 mg jednocześnie z liraglutydem powodowało zmniejszenie wartości AUC digoksyny o 16%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość t_{max} dla digoksyny zwiększyła się z 1 do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Lizynopryl

Podanie lizynoprylu w pojedynczej dawce wynoszącej 20 mg jednocześnie z liraglutydem powodowało zmniejszenie wartości AUC dla lizynoprylu o 15%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutylu średnia wartość t_{max} dla lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki lizynoprylu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Liraglutyd zmniejszył wartość C_{max} etynyloestradolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość t_{max} obydwu związków zwiększyła się o 1,5 godziny. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym ich działanie antykoncepcyjne nie powinno ulec zmianie podczas jednoczesnego stosowania z liraglutydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania liraglutylu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Liraglutyd nie powinien być stosowany w czasie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania liraglutylu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy liraglutyd jest wydzielany do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutylu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. W badaniach nieklinicznych wykazano zmniejszenie wzrostu osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3). Z powodu braku doświadczenia w stosowaniu, produktu leczniczego Saxenda nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Oprócz nieznacznego zmniejszenia liczby zagnieżdżonych zarodków, w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Saxenda nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, głównie podczas pierwszych 3 miesięcy stosowania produktu leczniczego Saxenda, mogą pojawić się zawroty głowy. W przypadku występowania zawrotów głowy, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Saxenda było oceniane w pięciu podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, do których włączono 5 813 dorosłych pacjentów z nadwagą lub otyłością i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas leczenia (67,9%), były objawy ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u dorosłych wymieniono w tabeli 3. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości tych zdarzeń.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłoszone u dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia*	odwodnienie	
Zaburzenia psychiczne		bezsennaść**		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy zaburzenia smaku		
Zaburzenia serca			tachykardia	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty biegunka zaparcie	suchość w jamie ustnej dyspepsja zapalenie żołądka reflaks żołądkowo-przełykowy ból w nadbrzuszu nadmierna produkcja gazów jelitowych odbijanie się wzdęcie brzucha	zapalenie trzustki*** opóźnione opróżnianie żołądka****	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa***	zapalenie pęcherzyka żółciowego***	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostra niewydolność nerek zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu wstrzyknięcia astenia zmęczenie	złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		zwiększone stężenie lipazy zwiększone stężenie amylazy		

*hipoglikemia (na podstawie objawów podawanych przez pacjentów, ale niepotwierdzonych w wynikach oznaczeń stężenia glukozy we krwi) zgłaszana przez pacjentów bez cukrzycy typu 2 leczonych produktem Saxenda w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

**bezsennaść obserwowano głównie w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

***patrz punkt 4.4.

****z kontrolowanych badań klinicznych fazy II, IIIa i IIIb.

Opis wybranych działań niepożądanych:

Hipoglikemia u pacjentów bez cukrzycy typu 2

W badaniach klinicznych z udziałem osób z nadwagą lub otyłością bez cukrzycy typu 2, leczonych produktem Saxenda w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii (wymagającej pomocy osób trzecich). Objawy hipoglikemii zgłosiło 1,6% pacjentów leczonych produktem Saxenda i 1,1% pacjentów przyjmujących placebo; jednak zdarzeń tych nie potwierdzono pomiarami stężenia glukozy we krwi. W większości przypadków hipoglikemia miała łagodne nasilenie.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniu klinicznym z udziałem osób z nadwagą lub otyłością i cukrzycą typu 2, leczonych produktem Saxenda w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy osób trzecich) zgłosiło 0,7% pacjentów leczonych produktem Saxenda, którzy stosowali jednocześnie pochodne sulfonylomocznika. W tej grupie pacjentów, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii zgłosiło 43,6% osób leczonych produktem Saxenda i 27,3% osób przyjmujących placebo. W grupie pacjentów niestosujących jednocześnie pochodnych sulfonylomocznika, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii (zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu wynoszące $\leq 3,9$ mmol/l z towarzyszącymi objawami) zgłosiło 15,7% osób leczonych produktem Saxenda i 7,6% osób przyjmujących placebo.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną

W badaniu klinicznym z udziałem osób z nadwagą lub otyłością i cukrzycą typu 2, leczonych insuliną i liraglutylem 3,0 mg/dobę w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy osób trzecich) zgłosiło 1,5% pacjentów leczonych liraglutylem 3,0 mg/dobę, którzy stosowali jednocześnie 1-2 doustne leki przeciwcukrzycowe. W tym badaniu, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii (zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l z towarzyszącymi objawami) zgłosiło 47,2% osób leczonych liraglutylem 3,0 mg/dobę i 51,8% osób przyjmujących placebo. W grupie pacjentów stosujących jednocześnie pochodne sulfonylomocznika, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii zgłosiło 60,9% osób leczonych liraglutylem 3,0 mg/dobę i 60,0% osób przyjmujących placebo.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W większości przypadków objawy ze strony przewodu pokarmowego były przemijające, łagodne lub umiarkowanie nasilone i nie prowadziły do rezygnacji z leczenia. Występowały zazwyczaj w pierwszych tygodniach leczenia i zmniejszały się w ciągu kilku dni lub tygodni nieprzerwanej terapii.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych leczonych produktem Saxenda może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min.) leczonych produktem Saxenda może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

Ostra niewydolność nerek

Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1. Większość przypadków odnotowano u pacjentów, u których występowały nudności, wymioty lub biegunka, powodujące zmniejszenie objętości płynów w organizmie (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne

Po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu zgłoszono kilka przypadków reakcji anafilaktycznych z objawami takimi jak: niedociśnienie tętnicze, kołatanie serca, duszność i obrzęk. Potencjalnie, reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie życia. W przypadku podejrzenia reakcji anafilaktycznej, stosowanie liraglutylu powinno zostać przerwane i nie powinno być wznowiane (patrz punkt 4.3).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów leczonych produktem Saxenda zgłaszano występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje te były zwykle łagodne, miały przemijający charakter i w większości przypadków ustępowały w czasie dalszego leczenia.

Tachykardia

W badaniach klinicznych przypadki tachykardii odnotowano u 0,6% pacjentów leczonych produktem Saxenda i u 0,1% pacjentów przyjmujących placebo. Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Były to przypadki odosobnione, które w większości ustępowały w czasie dalszego leczenia produktem Saxenda.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem młodzieży z otyłością w wieku od 12 do 18 lat, 125 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Saxenda przez 56 tygodni.

W ogólnym podsumowaniu, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u młodzieży z otyłością były porównywalne z tymi, które obserwowano u osób dorosłych. Wymioty występowały z 2-krotnie większą częstością u młodzieży niż u osób dorosłych.

Odsetek pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jeden epizod hipoglikemii istotnej klinicznie był większy w grupie leczonej liraglutydem (1,6%) w porównaniu z placebo (0,8%). W trakcie badania nie wystąpiły epizody ciężkiej hipoglikemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu liraglutydu do obrotu zgłoszono przypadki przyjęcia dawek dochodzących do 72 mg (24 razy większych niż dawka zalecana w celu kontroli masy ciała). Zgłaszane zdarzenia obejmowały silne nudności, ciężkie wymioty i ciężką hipoglikemię.

W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Należy obserwować czy u pacjentów nie występują kliniczne objawy odwodnienia oraz monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Kod ATC: A10BJ02.

Mechanizm działania

Liraglutyd jest acylowanym analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), w którym sekwencja aminokwasów jest w 97% zgodna z sekwencją aminokwasów w cząsteczce endogennej ludzkiego GLP-1. Liraglutyd wiąże się z receptorem GLP-1 (GLP-1R) i aktywuje go.

GLP-1 kontroluje łaknienie i spożycie pokarmu w warunkach fizjologicznych, ale jego pełny mechanizm działania nie został dokładnie poznany. W badaniach na zwierzętach, po obwodowym podaniu liraglutydu związek był wychwytywany w konkretnych obszarach mózgowia odpowiedzialnych za kontrolę łaknienia, w których w wyniku swoistej aktywacji GLP-1R powodował wzmocnienie najważniejszych sygnałów sytości i osłabienie najważniejszych sygnałów głodu, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia masy ciała.

Receptory GLP-1 występują również w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych z udziałem myszy liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki miażdżycowej. Dodatkowo liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Liraglutyd powoduje zmniejszenie masy ciała u ludzi głównie w wyniku utraty tkanki tłuszczowej, przy czym względna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej zmniejsza się bardziej niż ilość podskórnej tkanki tłuszczowej. Liraglutyd kontroluje łaknienie, zwiększając uczucie sytości i pełności, a jednocześnie zmniejszając uczucie głodu oraz ograniczając potrzebę zjedzenia pożywienia, w wyniku czego zmniejsza się spożycie pokarmu. Liraglutyd nie zwiększa wydatku energetycznego w porównaniu z placebo.

Liraglutyd pobudza wydzielanie insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy, powodując obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku. Efekt zależny od stężenia glukozy jest silniej wyrażony u pacjentów w stanie przedcukrzycowym i z cukrzycą w porównaniu do osób z normoglikemią. Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że liraglutyd poprawia i podtrzymuje czynność komórek beta trzustki, co wykazano na podstawie badań z wykorzystaniem homeostatycznego modelu oceny funkcji komórek beta (HOMA-B) i stosunku proinsuliny do insuliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność liraglutylu w odniesieniu do kontroli masy ciała w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorii i zwiększeniem wysiłku fizycznego oceniano w czterech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział łącznie 5 358 dorosłych pacjentów.

- **Badanie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes — 1839):** 3731 pacjentów z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) oraz dyslipidemią i (lub) nadciśnieniem tętniczym podzielono według stwierdzanego w badaniach przesiewowych stanu przedcukrzycowego oraz wyjściowej wartości BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $< 30 \text{ kg/m}^2$). U wszystkich 3731 zrandomizowanych pacjentów leczenie trwało 56 tygodni, a u 2254 pacjentów ze stwierdzonym w badaniach przesiewowych stanem przedcukrzycowym leczenie trwało 160 tygodni. Po każdym z obydwu okresów leczenia następował 12-tygodniowy okres obserwacyjny bez podawania leku/placebo. Leczeniu wszystkich pacjentów towarzyszyła kontrola stylu życia polegająca na stosowaniu diety niskokalorycznej oraz wykonywaniu ćwiczeń fizycznych.
W trwającej 56 tygodni części badania 1 oceniano zmniejszenie masy ciała u 3731 zrandomizowanych pacjentów (badanie ukończyło 2590 osób).
W trwającej 160 tygodni części badania 1 oceniano czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 u 2254 zrandomizowanych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (badanie ukończyło 1128 osób).
- **Badanie 2 (SCALE Diabetes — 1922):** Trwające 56 tygodni badanie, w którym oceniano zmniejszenie masy ciała u 846 zrandomizowanych (badanie ukończyło 628 uczestników) pacjentów z otyłością i nadwagą oraz niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (wartość HbA_{1c} w zakresie od 7% do 10%). Na początku badania, jako leczenie podstawowe stosowano tylko dietę i wysiłek fizyczny, metforminę, pochodną sulfonilomocznika, glitazony w monoterapiach lub dowolne skojarzenie wymienionych metod leczenia.
- **Badanie 3 (SCALE Sleep Apnoea — 3970):** Trwające 32 tygodnie badanie, w którym oceniano stopień ciężkości bezdechu sennego i zmniejszenie masy ciała u 359 zrandomizowanych (badanie ukończyło 276 uczestników) pacjentów z otyłością i umiarkowanie ciężkim lub ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym.
- **Badanie 4 (SCALE Maintenance — 1923):** Trwające 56 tygodni badanie, w którym oceniano utrzymanie masy ciała i zmniejszenie masy ciała u 422 zrandomizowanych (badanie ukończyło

305 uczestników) pacjentów z otyłością i nadwagą oraz z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią, po wcześniejszym zmniejszeniu masy ciała o $\geq 5\%$ w wyniku stosowania diety niskokalorycznej.

Masa ciała

We wszystkich badanych grupach większą redukcję masy ciała uzyskano u pacjentów z otyłością lub nadwagą stosujących liraglutyd, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. We wszystkich grupach uczestników zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ i $>10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (tabele 4–6). W trwającej 160 tygodni części badania 1 redukcja masy ciała nastąpiła głównie w pierwszym roku i utrzymywała się przez 160 tygodni. W badaniu 4 zmniejszenie masy ciała uzyskane przed rozpoczęciem leczenia utrzymało się u większej liczby osób stosujących liraglutyd w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (odpowiednio u 81,4% i 48,9%). Dane dotyczące zmniejszenia masy ciała, osób odpowiadających na leczenie, zmian masy ciała zachodzących w czasie oraz skumulowanego rozkładu zmian masy ciała (%) w badaniach 1–4 przedstawiono w tabelach 4–8 oraz na rysunkach 1, 2 i 3.

Zmniejszenie masy ciała po 12 tygodniach leczenia liraglutylem (3,0 mg)

Za osoby wcześniej odpowiadające na leczenie uznano pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ po 12 tygodniach leczenia liraglutylem w dawce terapeutycznej (zwiększanie dawki przez 4 tygodnie, a następnie stosowanie dawki terapeutycznej przez 12 tygodni). W trwającej 56 tygodni części badania 1, zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ uzyskano po 12 tygodniach u 67,5% pacjentów. W badaniu 2 zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ uzyskano po 12 tygodniach u 50,4% pacjentów. Przewiduje się, że w trakcie dalszego leczenia liraglutylem, po upływie 1 roku zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ nastąpi u 86,2%, a o $\geq 10\%$ u 51% osób wcześniej odpowiadających na leczenie. Przewiduje się, że u osób wcześniej odpowiadających na leczenie po upływie 1 roku terapii, masa ciała zmniejszy się średnio o 11,2% w stosunku do masy wyjściowej (o 9,7% u mężczyzn i 11,6% u kobiet). W grupie osób, u których po 12 tygodniach leczenia liraglutylem w dawce terapeutycznej uzyskano zmniejszenie masy ciała o $<5\%$, odsetek pacjentów, u których po upływie 1 roku masa ciała nie zmniejszyła się o $\geq 10\%$ wynosi 93,4%.

Kontrola glikemii

Leczenie liraglutylem wiązało się z istotną poprawą parametrów kontroli glikemii w podgrupach osób z normoglikemią, w stanie przedcukrzycowym i z cukrzycą typu 2. W trwającej 56 tygodni części badania 1, cukrzyca typu 2 rozwinęła się u mniejszej liczby osób leczonych liraglutylem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (0,2% w porównaniu z 1,1%). Odwrócenie stanu przedcukrzycowego z początku badania, wykazano u większej liczby osób w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (69,2% w porównaniu z 32,7%). W trwającej 160 tygodni części badania 1, głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę typu 2 ocenianą jako czas do rozpoznania cukrzycy. W 160 tygodniu leczenia u 3% pacjentów leczonych produktem Saxenda oraz 11% leczonych placebo zdiagnozowano cukrzycę typu 2. Szacowany czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 wśród pacjentów leczonych produktem liraglutyd w dawce 3,0 mg był 2,7 razy dłuższy (przy 95% przedziale ufności [1,9; 3,9]), a współczynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 wynosił 0,2 dla produktu liraglutyd w porównaniu do placebo.

Kardiometaboliczne czynniki ryzyka

W porównaniu do placebo, leczenie liraglutylem powodowało istotne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie obwodu pasa (tabele 4, 5 i 6).

Wskaźnik bezdechów i sptyczeń oddychania (ang. AHI, Apnoea-Hypopnoea Index)

Według oceny na podstawie zmiany wskaźnika AHI w stosunku do wartości wyjściowej, leczenie liraglutydem wiązało się z istotnym zmniejszeniem stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego w porównaniu do placebo (tabela 7).

Tabela 4 Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

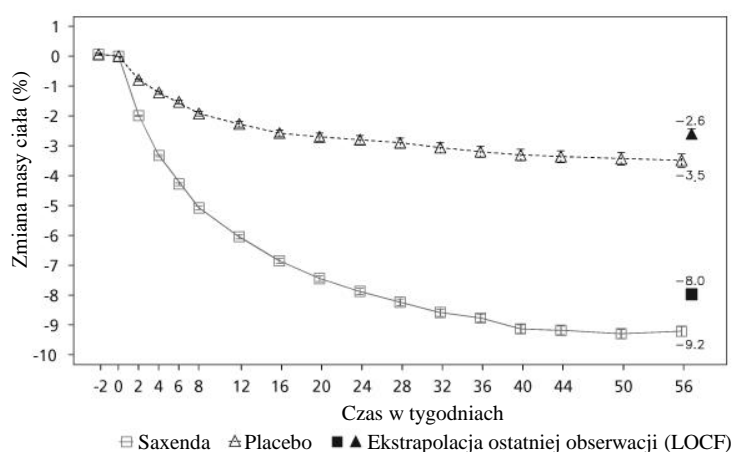
	Saxenda (N=2437)	Placebo (N=1225)	Saxenda w porównaniu z placebo		
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $>10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne	Wartość wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	Zmiana	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obwód pasa, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 56. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 56. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $>10\%$, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 5 Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 160 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

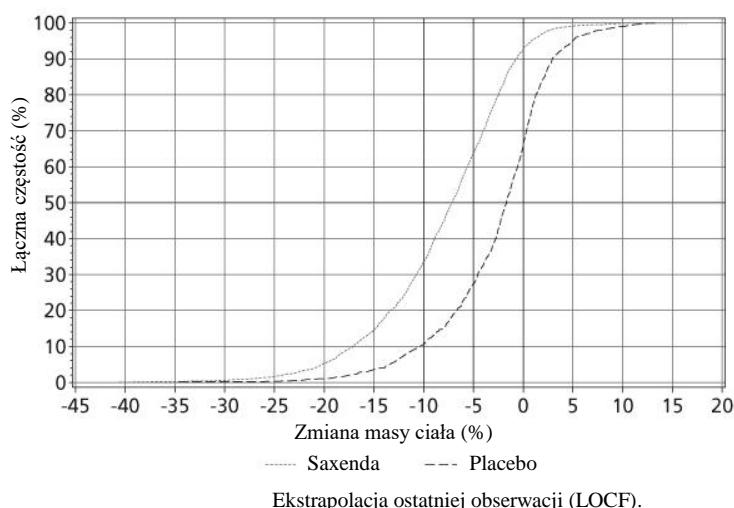
	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda w porównaniu z placebo		
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Średnia zmiana w 160. tygodniu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Średnia zmiana w 160. tygodniu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 160. tygodniu, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $>10\%$ w 160. tygodniu, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne					
	Wartość wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	Zmiana	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	-0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; -0,1)
Obwód pasa, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 160. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 160. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $>10\%$, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).



Wartości obserwowane u pacjentów, którzy zgłosili się na każdą wyznaczoną wizytę

Rysunek 1 Zmiana masy ciała (%) w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu 1 (tygodnie 0-56)



Rysunek 2 Skumulowany rozkład zmian masy ciała (%) po 56 tygodniach leczenia w badaniu 1

Tabela 6 Badanie 2: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Saxenda (N=412)	Placebo (N=211)	Saxenda w porównaniu z placebo		
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $>10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne					
	Wartość wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	Zmiana	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Obwód pasa, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 56. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 56. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $>10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). * p<0,05. ** p<0,0001. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 7 Badanie 3: Zmiana masy ciała i wartości wskaźnika AHI po 32 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

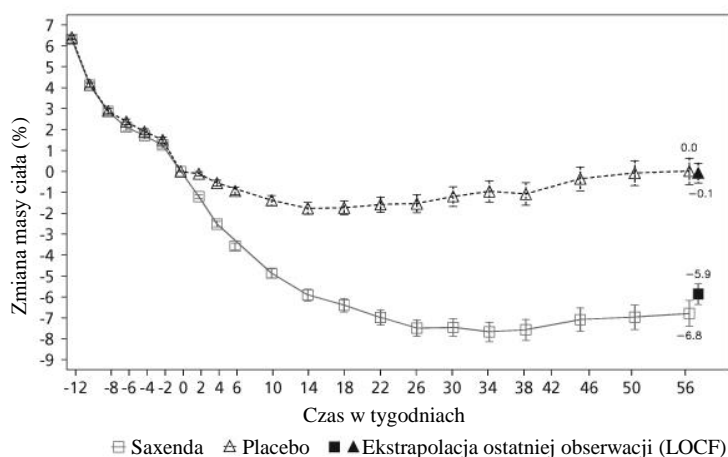
	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda w porównaniu z placebo		
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Średnia zmiana w 32. tygodniu, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Średnia zmiana w 32. tygodniu, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 32. tygodniu, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $>10\%$ w 32. tygodniu, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Wartość wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	Zmiana	
Wskaźnik bezdechów i splotów oddychania (AHI), liczba przypadków na godzinę	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych w 32. tygodniu są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów) a porównania stosowanych terapii w 32. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi (95% CI). Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $>10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 8 Badanie 4: Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w tygodniu 56

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda w porównaniu z placebo
Wyjściowa, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $>10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniu 56 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a kontrasty między grupami w tygodniu 56 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $>10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).



Wartości obserwowane u pacjentów, którzy zgłosili się na każdą wyznaczoną wizytę

Rysunek 3 Zmiana masy ciała (%) w czasie względem okresu randomizacji (tydzień 0), badanie 4

W okresie poprzedzającym tydzień 0 pacjenci byli leczeni wyłącznie z zastosowaniem niskokalorycznej diety oraz ćwiczeń fizycznych. W tygodniu 0 pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących produkt Saxenda lub placebo.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących liraglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. W badaniach klinicznych u 2,5% pacjentów otrzymujących liraglutyd doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. Nie powiązано wytworzenia przeciwciał ze zmniejszoną skutecznością liraglutylu.

Ocena parametrów układu sercowo-naczyniowego

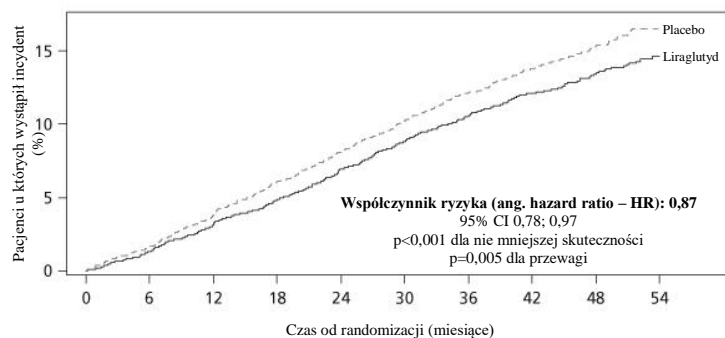
Poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (ang. Major adverse cardiovascular events, MACE) zostały ocenione przez zewnętrzną niezależną grupę ekspertów i zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. We wszystkich długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Saxenda stwierdzono 6 przypadków MACE u pacjentów leczonych liraglutylu oraz 10 przypadków MACE u pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko względne i 95% CI dla liraglutylu w porównaniu placebo wynosi 0,33 [0,12; 0,90]. W badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem liraglutylu obserwowano przyspieszenie akcji serca średnio o 2,5 uderzeń na minutę (od 1,6 do 3,6 uderzeń na minutę w zależności od badania) w stosunku do wartości wyjściowej. Częstość akcji serca osiągnęła szczytowe wartości po około 6 tygodniach. Nie ustalono długoterminowego wpływu klinicznego tego średniego wzrostu częstości akcji serca. Zmiana częstości akcji serca była odwracalna i ustępowała po przerwaniu terapii liraglutylu (patrz rozdział 4.4).

Badanie LEADER: Skuteczność i działanie liraglutylu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych to badanie prowadzone z udziałem 9340 pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. U zdecydowanej większości pacjentów występowała choroba sercowo-naczyniowa. Pacjenci zostali zrandomizowani albo do grupy, której raz na dobę podawano liraglutylu w dawce do 1,8 mg (4668) albo do grupy placebo (4672); w obu przypadkach leczenie prowadzono jako uzupełnienie standardowego leczenia.

Czas obserwacji wynosił od 3,5 roku do 5 lat. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lata, a średni współczynnik BMI 32,5 kg/m². Średnia wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 8,7 i uległa poprawie po 3 latach o 1,2 % w grupie pacjentów leczonych liraglutylu i o 0,8 % u pacjentów otrzymujących placebo. Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek

z poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (ang. Major Adverse Cardiovascular Event (MACE): zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.

Liraglutyd znacząco zmniejszył wskaźnik występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy, MACE) w porównaniu do placebo (3,41 w porównaniu do 3,90 na 100 pacjento-lat obserwacji odpowiednio w grupie pacjentów leczonych liraglutylem i otrzymujących placebo) z obniżeniem ryzyka o 13%, współczynnik ryzyka (HR) 0,87, [0,78; 0,97] [95% CI] (p=0,005) (patrz Rysunek 4).



	Narażeni pacjenci									
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutyd	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

Ogół pacjentów w populacji badanej (ang. full analysis set – FAS).

Rysunek 4: Wykres Kaplana-Meiera uwzględniający czas do wystąpienia pierwszego incydentu MACE – populacja FAS

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Saxenda w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otyłości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, w którym skuteczność w zakresie redukcji masy ciała oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Saxenda były porównywane z placebo u młodzieży z otyłością w wieku 12 lat i powyżej, po 56 tygodniach leczenia wykazano wyższą skuteczność produktu leczniczego Saxenda w porównaniu do placebo w zakresie redukcji masy ciała (obliczoną jako standardowe odchylenie wskaźnika masy ciała (BMI SDS, ang. body mass index standard deviation score)) (tabela 9).

U większego odsetka pacjentów osiągnięto zmniejszenie BMI $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$ podczas stosowania liraglutylu niż w przypadku stosowania placebo, a także większą redukcję średniej wartości BMI i masy ciała (tabela 9). Po dodatkowych 26 tygodniach obserwacji prowadzonej po zakończeniu aktywnej fazy badania zaobserwowano przyrost masy ciała pacjentów podczas stosowania liraglutylu w porównaniu z placebo (tabela 9).

Tabela 9 Badanie 4180: Zmiana masy ciała i BMI względem wartości wyjściowej w tygodniu 56 oraz zmiana BMI SDS od tygodnia 56 do tygodnia 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda w porównaniu z placebo
BMI SDS			
Wyjściowe, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Średnia zmiana w 56 tygodniu (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Tydzień 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Średnia zmiana od 56 do 82 tygodnia,	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)

BMI SDS (95% CI)			
Masa ciała			
Wyjściowa, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Średnia zmiana w 56 tygodniu, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Średnia zmiana w 56 tygodniu, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Wyjściowe, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Średnia zmiana w 56 tygodniu, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w tygodniu 56, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w 56 tygodniu, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe BMI SDS, masy ciała i BMI, wartości wyjściowe wyrażone jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniu 56 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a różnice między grupami w tygodniu 56 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. W przypadku BMI SDS, wartości w tygodniu 56 wyrażone jako średnie zmiany od tygodnia 56 do tygodnia 82 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a różnice między grupami w tygodniu 82 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których wyjściowa wartość BMI zmniejszyła się o $\geq 5/ > 10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wyniki uzyskano z ramienia placebo wykorzystując rekomendowaną metodę imputacji wielokrotnych (x100). *p<0,01, **p<0,001. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Biorąc pod uwagę tolerancję, 103 pacjentów (82,4%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg; 11 pacjentów (8,8%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 2,4 mg, na której poprzestali; 4 pacjentów (3,2%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 1,8 mg, na której poprzestali; 4 pacjentów (3,2%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 1,2 mg, na której poprzestali; natomiast 3 pacjentów (2,4%) pozostało przy dawce 0,6 mg. Po 56 tygodniach leczenia nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na wzrost ani na dojrzewanie płciowe.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Saxenda w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży z zespołem Pradera-Williego oceniono w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez 16 tygodni oraz metodą otwartej próby przez 36 tygodni. Do badania włączono 32 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat (grupa A) i 24 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat (grupa B). Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt Saxenda lub placebo. Leczenie pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg rozpoczęto od najmniejszej dawki, 0,3 mg zamiast 0,6 mg; dawka była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 2,4 mg. Estymowane średnie wartości BMI SDS w 16. tygodniu (grupa A: -0,20 w porównaniu do -0,13, grupa B: -0,50 w porównaniu do -0,44) i w 52. tygodniu (grupa A: -0,31 w porównaniu do -0,17, grupa B: -0,73 w porównaniu do -0,67) były podobne w odniesieniu do stosowania produktu Saxenda, jak i placebo.

W badaniu nie zaobserwowano żadnych dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie liraglutynu po podaniu podskórnym było powolne, a stężenie maksymalne osiągnięte było po około 11 godzinach od podania. Średnie stężenie liraglutynu po osiągnięciu stanu równowagi ($AUC_{\tau/24}$) wynosiło w przybliżeniu 31 nmol/l u pacjentów otyłych (BMI 30–40 kg/m²) po podaniu 3 mg liraglutynu. Ekspozycja na liraglutynę rosła proporcjonalnie do dawki. Całkowita biodostępność liraglutynu po podaniu podskórnym wynosi około 55%.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 20–25 l (u osoby o masie około 100 kg). Liraglutynę jest w znacznym stopniu wiązany przez białka osocza (>98%).

Metabolizm

W ciągu 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki [³H]-liraglutynu zdrowym osobom, liraglutynę występował w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa mniej istotne metabolity ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ całkowitej radioaktywności osocza).

Eliminacja

Liraglutynę jest endogennie metabolizowany w podobny sposób jak wielkocząsteczkowe białka, bez możliwości wskazania konkretnego narządu jako głównej drogi eliminacji. Po podaniu dawki [³H]-liraglutynu nie wykryto w moczu ani w kale liraglutynu w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część radioaktywnego związku została wydalona jako metabolity pochodne liraglutynu w moczu lub kale (odpowiednio 6% i 5%). Radioaktywny związek w moczu i kale został wydany głównie w ciągu pierwszych 6–8 dni i odpowiada trzem mniej istotnym metabolitom.

Średni klirens po podaniu podskórnym liraglutynu wynosi w przybliżeniu 0,9–1,4 l/h z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 13 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Z wyników badań farmakokinetycznych u osób z nadwagą i otyłych (w wieku od 18 do 82 lat) wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania w związku z wiekiem pacjenta.

Płeć

Z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że u kobiet klirens liraglutynu, skorygowany względem masy ciała, jest o 24% niższy w porównaniu do mężczyzn. Analiza zależności ekspozycja-odpowiedź wykazała, że nie ma konieczności dostosowywania dawki zależnie od płci pacjenta.

Pochodzenie etniczne

Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych pacjentów, wśród których były osoby z nadwagą i otyłością rasy białej, czarnej, Azjatów i Latynosów/nie-Latynosów wynika, że pochodzenie etniczne nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Masa ciała

Ekspozycja na liraglutynę zmniejsza się wraz ze wzrostem wyjściowej masy ciała. Dobowa dawka liraglutynu wynosząca 3,0 mg zapewniła odpowiednią ogólnoustrojową ekspozycję na lek u pacjentów o masie ciała w zakresie 60–234 kg, ocenioną w badaniach klinicznych na podstawie zależności ekspozycja-odpowiedź. U pacjentów o masie ciała >234 kg nie badano ekspozycji na liraglutynę.

Zaburzenia czynności wątroby

Dokonano oceny farmakokinetyki liraglutynu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w badaniu z użyciem pojedynczej dawki (0,75 mg). Ekspozycja na liraglutynę zmniejszyła się o 13–23% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. Ekspozycja była znacząco niższa (44%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 według skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki (0,75 mg) stwierdzono, że ekspozycja na liraglutynę była mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek niż u osób z normalną czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutynę zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny, CrCl 50–80 ml/min), umiarkowaną (CrCl 30–50 ml/min) oraz ciężką (CrCl <30 ml/min) niewydolnością nerek i w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne liraglutynu w dawce 3,0 mg były oceniane w badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z otyłością w wieku od 12 do 18 lat (134 pacjentów, masa ciała 62-178 kg). Ekspozycja na liraglutynę u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) była porównywalna do ekspozycji u dorosłych z otyłością.

Właściwości farmakokinetyczne były także oceniane w farmakologicznych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z otyłością w wieku 7-11 lat (13 pacjentów, masa ciała 54-87 kg). Oceniono, że ekspozycja na liraglutynę w dawce 3,0 mg u dzieci w wieku od 7 do 11 lat, młodzieży oraz dorosłych z otyłością, po uwzględnieniu korekty masy ciała, była porównywalna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy wykryto niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. U szczurów poziom dawkowania bez obserwowanego szkodliwego skutku (ang. NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) nie został określony. Guzów tych nie zaobserwowano u małą, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego związku w odniesieniu do ludzi jest niewielkie, ale nie można wykluczyć go całkowicie. Nie wykryto żadnych innych guzów związanych z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, choć ujawniły nieco zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie życia płodowego przy podawaniu największej dawki. Podawanie liraglutynu w środkowym okresie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu z niejednoznacznym wpływem na żebra u szczurów i zmienność kośćca u królików. Ekspozycja na liraglutynę powodowała spowolnienie wzrostu szczurów w okresie noworodkowym, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem. Nie wiadomo, czy spowolnienie wzrostu młodych szczurów wynika ze zmniejszonego spożycia mleka związanego z bezpośrednim wpływem GLP-1, czy ze zmniejszonego wytwarzania mleka przez matkę, spowodowanego mniejszą podażą kalorii.

U młodych szczurów, przy klinicznie znaczącej ekspozycji, liraglutynę powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno samców, jak i samic. Opóźnienie to nie miało wpływu na płodność i zdolność reprodukcyjną obu płci, ani na zdolność samic do utrzymania ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Glikol propylenowy
Fenol
Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu leczniczego Saxenda mogą spowodować degradację liraglutylu. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po pierwszym użyciu: 1 miesiąc

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Po pierwszym użyciu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (bromobutyl) i laminowany gumowy element (bromobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym, fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, poliacetalu, poliwęglanu i kopolimeru akrylonitryl-butadien-styren.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Wielkość opakowań to 1, 3 lub 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór nie powinien być stosowany, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Produktu leczniczego Saxenda nie należy stosować, jeśli był on zamrożony.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm i grubości od 32G.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Pacjenta należy poinformować, aby usuwał igłę do wstrzykiwań po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Zapobiega to zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi produktu leczniczego. Zapewnia to także precyzyjne dawkowanie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/992/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 grudnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Dania

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saxenda 6 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu liraglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiera 6 mg liraglutynu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutynu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas chlorowodorowy/wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz

3 wstrzykiwacze

5 wstrzykiwaczy

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i może dostarczyć lek w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist

Opakowanie nie zawiera igieł

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą

Do stosowania tylko przez jedną osobę

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Zaprzestać używania wstrzykiwacza po miesiącu od pierwszego użycia

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Saxenda

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FABRYCZNIE NAPEŁNIONEGO WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Saxenda 6 mg/ml do wstrzykiwań
liraglutyd
Podanie s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Saxenda, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu liraglutyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Saxenda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Saxenda
3. Jak stosować lek Saxenda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Saxenda
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Saxenda i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Saxenda

Saxenda jest lekiem powodującym zmniejszenie masy ciała, zawierającym substancję czynną liraglutyd. Substancja ta przypomina naturalnie występujący hormon, glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), który jest uwalniany w jelitach po posiłku. Saxenda działa poprzez wpływ na receptory w mózgu, które kontrolują apetyt, powodując uczucie pełności i zmniejszenie odczucia głodu. Może to pomóc w ograniczeniu ilości spożywanego pokarmu i zmniejszeniu masy ciała.

W jakim celu stosuje się lek Saxenda

Saxenda jest lekiem wspomagającym utratę masy ciała, stosowanym łącznie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi u osób dorosłych w wieku 18 lat i powyżej, u których:

- BMI wynosi 30 kg/m² lub powyżej (otyłość) lub
- BMI wynosi od 27 kg/m² do mniej niż 30 kg/m² (nadwaga) i występują stany związane z nadwagą (takie jak cukrzyca, wysokie ciśnienie tętnicze, nieprawidłowy poziom tłuszczów we krwi lub zaburzenia oddychania podczas snu zwane „bezdech senny”).

Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) jest współczynnikiem masy ciała w stosunku do wzrostu.

Stosowanie leku Saxenda należy kontynuować tylko wówczas, gdy początkowa masa ciała zmniejszyła się o co najmniej 5% w ciągu 12 tygodni stosowania leku w dawce 3,0 mg/dobę (patrz punkt 3). Aby kontynuować leczenie należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Saxenda może być stosowany jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:

- otyłością (zdiagnozowaną przez lekarza)
- masą ciała powyżej 60 kg

Stosowanie leku Saxenda może być kontynuowane, jeśli wskaźnik masy ciała zmniejszył się o co najmniej 4% w ciągu 12 tygodni stosowania leku w dawce 3,0 mg/dobę lub w dawce

maksymalnej tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 3). Aby kontynuować leczenie należy skonsultować się z lekarzem.

Dieta i ćwiczenia

Lekarz rozpocznie od wprowadzenia diety i programu ćwiczeń fizycznych. Należy stosować się do tych zaleceń w trakcie leczenia lekiem Saxenda.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Saxenda

Kiedy nie stosować leku Saxenda

- jeśli pacjent ma uczulenie na liraglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Saxenda należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Stosowanie leku Saxenda u pacjentów z ciężką niewydolnością serca nie jest zalecane.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub pacjenci dializowani powinni skonsultować się z lekarzem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby powinni skonsultować się z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z ostrym zapaleniem żołądka lub jelit powodującym opóźnienie opróżniania żołądka (tzw. gastropareza) lub z nieswoistym zapaleniem jelit.

Pacjenci z cukrzycą

Pacjenci chorzy na cukrzycę nie powinni stosować leku Saxenda jako zamiennika insuliny.

Zapalenie trzustki

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki, należy skonsultować się z lekarzem.

Stan zapalny pęcherzyka żółciowego i kamienie żółciowe

Podczas znacznej utraty masy ciała pacjent jest narażony na pojawienie się kamieni żółciowych, a w konsekwencji na zapalenie pęcherzyka żółciowego. Należy zaprzestać stosowania leku Saxenda i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli pojawi się ostry ból w górnej części brzucha, zwykle silniejszy po prawej stronie pod żebrami. Ból może promieniować w stronę pleców lub prawego ramienia. Patrz punkt 4.

Choroba tarczycy

W przypadku choroby tarczycy, w tym guzków i powiększenia tarczycy, należy skonsultować się z lekarzem.

Częstość akcji serca

Jeżeli w trakcie leczenia lekiem Saxenda wystąpią kołatania (odczucie bicia serca) lub uczucie przyspieszenia akcji serca podczas spoczynku, należy zwrócić się do lekarza.

Utrata płynów i odwodnienie

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Saxenda może nastąpić utrata płynów ustrojowych lub odwodnienie organizmu. Może to być spowodowane nudnościami (mdłościami), wymiotami i biegunką. Należy pić dużo płynów, aby uniknąć odwodnienia. W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Patrz punkt 4.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Saxenda u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie były badane.

Lek Saxenda a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonilomocznika (takie jak glimepiryd lub glibenklamid) lub insulinę – możliwe jest wystąpienie małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii) w przypadku stosowania leku Saxenda razem z wymienionymi lekami przeciwcukrzycowymi. Aby zapobiec małemu stężeniu cukru we krwi, lekarz może zmienić dawkę leku przeciwcukrzycowego. Patrz punkt 4 - objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi. Jeśli należy dostosować dawkę insuliny, lekarz może zalecić częstsze sprawdzanie stężenia cukru we krwi.
- pacjent przyjmuje warfarynę lub inne leki doustne, które zmniejszają krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe). Może być konieczne częstsze wykonywanie badań oceniających krzepliwość krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna stosować leku Saxenda. Brak jest danych na temat wpływu leku Saxenda na zdrowie dziecka.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Saxenda. Brak jest informacji dotyczących przenikania leku Saxenda do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Saxenda prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących lek Saxenda mogą pojawić się zawroty głowy, głównie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (patrz „**Możliwe działania niepożądane**”). W przypadku występowania zawrotów głowy, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Aby uzyskać więcej informacji, należy zwrócić się do lekarza.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Saxenda

Lek Saxenda zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Saxenda

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lekarz rozpocznie od wprowadzenia diety i programu ćwiczeń fizycznych. Należy stosować się do tych zaleceń w trakcie leczenia lekiem Saxenda.

Jaką ilość leku należy wstrzykiwać

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od niskiej dawki, którą należy stopniowo zwiększać w ciągu pierwszych pięciu tygodni leczenia.

- Dawka początkowa leku Saxenda wynosi 0,6 mg raz na dobę, przez co najmniej tydzień.
- Dawkę należy zwiększać stopniowo o 0,6 mg, zgodnie z zaleceniami lekarza, zazwyczaj co tydzień, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 3,0 mg raz na dobę.

Lekarz udzieli informacji jaką ilość leku Saxenda należy przyjąć w kolejnych tygodniach terapii. Zwykle zalecany jest sposób dawkowania przedstawiony w tabeli poniżej.

Tydzień	Wstrzyknięta dawka.
Tydzień 1.	0,6 mg raz na dobę
Tydzień 2.	1,2 mg raz na dobę
Tydzień 3.	1,8 mg raz na dobę
Tydzień 4.	2,4 mg raz na dobę
Od 5. tygodnia	3,0 mg raz na dobę

Po osiągnięciu zalecanej dawki 3,0 mg w tygodniu 5. należy ją utrzymać do końca terapii. Nie należy dalej zwiększać dawki.

Wyniki leczenia lekarz będzie oceniać regularnie.

Młodzież (≥ 12 lat)

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 18 lat powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz tabela powyżej w punkcie dotyczącym dorosłych). Dawkę należy zwiększać stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Dbowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Jak i kiedy stosować lek Saxenda

- Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza, lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy go używać.
- Lek Saxenda można przyjmować o każdej porze dnia, razem z pokarmem i napojem lub niezależnie od nich.
- Należy przyjmować lek Saxenda w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia – pacjent może wybrać najbardziej dogodną dla siebie porę.

Miejsce wstrzyknięcia

Lek Saxenda należy wstrzykiwać pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

- Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to przednia część talii (brzuch) lub ud oraz ramię.
- Nie należy wstrzykiwać leku do żyły ani do mięśnia.

Szczegółowa instrukcja znajduje się na odwrocie niniejszej ulotki.

Pacjenci z cukrzycą

Jeśli pacjent choruje na cukrzycę, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Aby zapobiec małemu stężeniu cukru we krwi, lekarz może dostosować dawkę leków przeciwcukrzycowych.

- Leku Saxenda nie należy mieszać z innymi lekami podawanymi we wstrzyknięciach (np. z insuliną).
- Nie należy stosować leku Saxenda w skojarzeniu z innymi lekami, będącymi agonistami receptora GLP-1 (takimi jak eksenatyd lub liksysenatyd).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Saxenda

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Saxenda, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pacjent może wymagać leczenia. Mogą wystąpić następujące objawy:

- mdłości (nudności),
- wymioty,
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi - patrz w punkcie działania niepożądane mogące wystąpić „Często”.

Pominięcie zastosowania leku Saxenda

- Jeśli minęło mniej niż 12 godzin od ustalonej pory stosowania leku Saxenda, lek należy zastosować możliwie jak najszybciej.
- Jeśli jednak minęło ponad 12 godzin od momentu, kiedy powinno się zastosować lek Saxenda, należy pominąć dawkę, która nie została podana. Następnego dnia, tak jak zwykle, przyjąć kolejną dawkę.
- Nie należy następnego dnia przyjmować podwójnej dawki lub zwiększać dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Saxenda

Nie należy przerywać stosowania leku Saxenda bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja) były rzadko zgłaszane u pacjentów leczonych lekiem Saxenda. W przypadku wystąpienia objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk gardła i twarzy, przyspieszone bicie serca, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Stany zapalne trzustki (zapalenie trzustki) były niezbyt często zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Saxenda. Zapalenie trzustki może mieć poważny przebieg, potencjalnie zagrażający życiu. Należy zaprzestać stosowania leku Saxenda i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych:

- silne i uporczywe bóle brzucha (w okolicy żołądka) mogące promieniować do pleców, a także nudności i wymioty, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- mdłości (nudności), wymioty, biegunka, zaparcia, ból głowy – te objawy ustępują najczęściej po kilku dniach lub tygodniach.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zaburzenia czynności żołądka i jelit, takie jak niestrawność (dyspepsja), zapalenie błony śluzowej żołądka, dolegliwości żołądkowe, ból w górnej części brzucha, zgaga, wzdęcia, gazy, odbijania i suchość w jamie ustnej;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- zaburzenia smaku;
- zawroty głowy;
- trudności w zasypianiu (bezsennność), objawy te zwykle występują podczas 3 pierwszych miesięcy leczenia;
- kamienie żółciowe;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zasinienie, ból, podrażnienie, swędzenie i wysypka);
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi mogą się pojawić nagle. Zaliczają się do nich: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, nudności, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, senność, uczucie osłabienia, nerwowość, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji, drżenie. Lekarz udzieli informacji na temat, jak leczyć objawy spowodowane małym stężeniem cukru we krwi i jak się zachować w przypadku pojawiania się objawów zapowiadających ten stan;
- zwiększone stężenie enzymów trzustkowych, takich jak lipaza i amylaza.

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- utrata płynów (odwodnienie), wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia i może być spowodowane wymiotami, mdłościami (nudnościami) i biegunką;
- opóźnienie opróżniania żołądka;
- stan zapalny pęcherzyka żółciowego;
- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna;
- ogólne złe samopoczucie;
- przyspieszone tętno.

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów

- upośledzenie czynności nerek;
- ostra niewydolność nerek, objawy mogą obejmować zmniejszenie objętości moczu, metaliczny smak w ustach i łatwo powstające siniaki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Saxenda

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Saxenda po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Po rozpoczęciu użytkowania wstrzykiwacza:

Wstrzykiwacz można przechowywać do jednego miesiąca w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Jeśli wstrzykiwacz nie jest używany, w celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Saxenda

- Substancją czynną leku jest liraglutyd. 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6 mg liraglutynu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutynu.
- Pozostałe składniki to: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Saxenda i co zawiera opakowanie

Lek Saxenda jest dostarczany jako przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Lek Saxenda jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3 lub 5 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania leku Saxenda 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Przed użyciem fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza, zawierającego lek Saxenda **należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji. Nie używać wstrzykiwacza bez wcześniejszego przeszkolenia** przez lekarza lub pielęgniarkę.

Należy rozpocząć od sprawdzenia, czy wstrzykiwacz **zawiera lek Saxenda 6 mg/ml**, następnie przyjrzeć się ilustracjom poniżej, aby zapoznać się z poszczególnymi częściami wstrzykiwacza i igły.

Osoby niewidome lub niedowidzące, które nie są w stanie odczytać licznika dawki na wstrzykiwaczu, nie powinny korzystać ze wstrzykiwacza bez pomocy. Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza z lekiem Saxenda. Wstrzykiwacz ten jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem umożliwiającym nastawienie dawki. Zawiera 18 mg liraglutylu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm i grubości od 32 G. Opakowanie leku nie zawiera igieł.

△ Ważne informacje

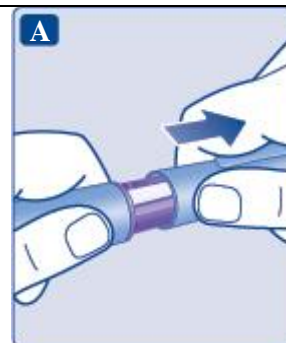
Należy uważnie zapoznać się z tymi informacjami, ponieważ są ważne dla bezpiecznego używania wstrzykiwacza.








Fabrycznie napelniony wstrzykiwacz z lekiem Saxenda i igła (przykład)



1 Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą

- **Sprawdzić nazwę i kolor etykiety** na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że zawiera on lek Saxenda. Jest to szczególnie ważne w przypadku stosowania kilku rodzajów leków podawanych we wstrzyknięciach. Zastosowanie niewłaściwego leku może stanowić zagrożenie zdrowia.
- **Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza.**



<ul style="list-style-type: none"> • Sprawdzić, czy roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty i bezbarwny. Spojrzeć przez okienko wstrzykiwacza. Jeśli roztwór jest mętny, nie używać wstrzykiwacza. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Wziąć nową igłę i oderwać papierową nalepkę. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nalożyć igłę bezpośrednio na wstrzykiwacz. Przykręcić, aż zostanie solidnie zamocowana. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją na później. Będzie potrzebna po wstrzyknięciu do bezpiecznego usunięcia igły ze wstrzykiwacza. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją. Przy próbie ponownego założenia, można przypadkowo ukłuć się igłą. Na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe, ale podczas pierwszego użycia wstrzykiwacza należy sprawdzić przepływ roztworu. Nie zakładać nowej igły na wstrzykiwacz, dopóki nie będzie się gotowym do wykonania wstrzyknięcia. △ Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły. Może to zapobiec zablokowaniu igły, zanieczyszczeniu, zakażeniu i niedokładnemu dawkowaniu. △ Nigdy nie używać zgiętej ani uszkodzonej igły. 	
<p>2 Sprawdzenie przepływu roztworu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosując nowy wstrzykiwacz, przed pierwszym wstrzyknięciem należy zawsze sprawdzić przepływ. Jeśli wstrzykiwacz jest już stosowany, należy przejść do punktu 3 „Nastawienie dawki”. • Obracać pokrętkiem nastawiania dawki, aż licznik dawki wskaże symbol sprawdzania przepływu (). 	

- Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać, aż licznik dawki powróci do pozycji 0. Wartość 0 musi znaleźć się w jednej linii ze wskaźnikiem dawki.
Na końcu igły powinna pojawić się kropla roztworu.

Na końcu igły może pozostać niewielka kropla, ale nie zostanie ona wstrzyknięta.
Jeśli nie pojawi się kropla, należy powtarzać punkt 2 „Sprawdzenie przepływu roztworu” do 6 razy. Jeżeli kropla nadal się nie pojawia, wymienić igłę i jeszcze raz powtórzyć punkt 2 „Sprawdzenie przepływu roztworu”.
Jeżeli kropla nadal się nie pojawia, wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego.
- △ Przed pierwszym użyciem nowego wstrzykiwacza **należy zawsze upewnić się, że kropla roztworu pojawiła się na końcu igły**. Dzięki temu można mieć pewność, że przepływ roztworu nie jest zablokowany. Jeśli kropla nie pojawi się, lek **nie** zostanie wstrzyknięty, choć licznik dawki może się przesunąć. **Może to oznaczać, że igła jest zablokowana lub uszkodzona**.
Stosowanie nowego wstrzykiwacza bez sprawdzenia przepływu przed pierwszym wstrzyknięciem może spowodować nieotrzymanie przepisanej dawki i brak zamierzonego działania leku Saxenda.



3 Nastawienie dawki



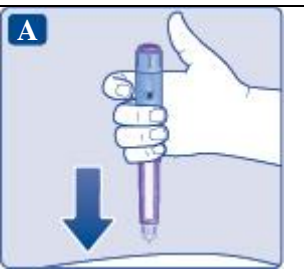
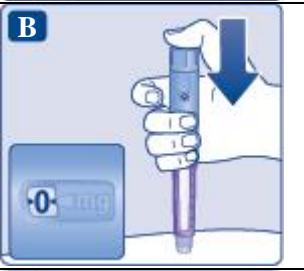

- **Obrócić pokrętko nastawiania dawki, aż licznik dawki wskaże odpowiednią dawkę (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg lub 3,0 mg)**.
Jeśli zostanie wybrana błędna dawka, można obrócić pokrętko do przodu lub do tyłu, aby skorygować dawkę.
Na wstrzykiwaczu można nastawić dawkę do 3,0 mg.

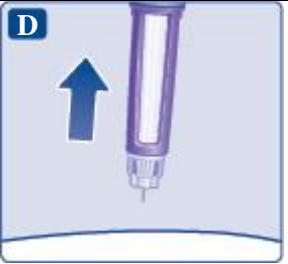
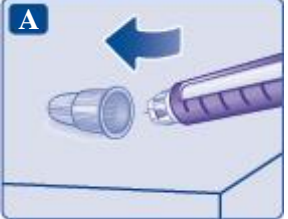

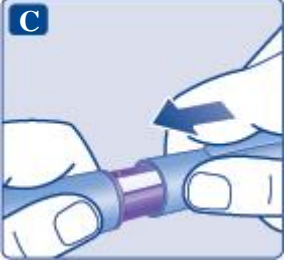
Pokrętko nastawiania dawki pozwala zmieniać dawkę. Tylko licznik dawki i wskaźnik dawki pokazują, ile mg wybrano na dawkę.
Można nastawić do 3,0 mg na dawkę. Jeśli wstrzykiwacz zawiera mniej niż 3,0 mg leku, licznik dawki zatrzyma się, zanim wskaże wartość 3,0.
Kliknięcia pokrętła nastawiania dawki różnią się przy obrocie do przodu i do tyłu i gdy zostanie przekroczona liczba pozostałych mg leku. Nie liczyć kliknięć wstrzykiwacza.
- △ **Przed wstrzyknięciem leku zawsze należy sprawdzić liczbę wybranych mg leku, korzystając z licznika dawki i wskaźnika dawki**.
Nie liczyć kliknięć wstrzykiwacza.
Nie używać skali wstrzykiwacza. Skala ta pokazuje jedynie przybliżoną ilość roztworu, jaka pozostała we wstrzykiwaczu.
Przy pomocy pokrętła nastawiania dawki należy wybierać jedynie dawki 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg lub 3,0 mg. Wybrana dawka musi znaleźć się dokładnie w jednej linii ze wskaźnikiem dawki, aby zapewnić podanie odpowiedniej dawki.



Ile roztworu pozostało?

- **Skala wstrzykiwacza pokazuje przybliżoną ilość roztworu, jaka pozostała we wstrzykiwaczu.**

	 <p>A Pozostała ilość roztworu w przybliżeniu</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Aby dokładnie sprawdzić, ile roztworu pozostało, należy użyć licznika dawki: obrócić pokrętko nastawiania dawki, aż licznik dawki zatrzyma się. Jeśli widoczna jest liczba 3,0, co najmniej 3,0 mg leku pozostało we wstrzykiwaczu. Jeżeli licznik dawki zatrzyma się przed wartością 3,0 mg, oznacza to, że wstrzykiwacz nie zawiera wystarczającej ilości roztworu, aby podać pełną dawkę 3,0 mg leku. <p>Jeśli potrzeba więcej leku niż pozostało we wstrzykiwaczu Dawkę można dzielić między obecnie stosowany a nowy wstrzykiwacz jedynie w przypadku przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę lub otrzymania od nich odpowiednich wskazówek. Należy używać kalkulatora w celu określenia dawek zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza lub pielęgniarkę.</p> <p>⚠ Obliczenia należy wykonywać bardzo uważnie. W razie wątpliwości jak podzielić dawkę między dwoma wstrzykiwaczami, należy wybrać i wstrzyknąć potrzebną dawkę, korzystając z nowego wstrzykiwacza.</p>	 <p>B</p> <p>Przykład Licznik dawki zatrzymał się: zostało 2,4 mg leku</p>
<p>4 Wstrzyknięcie dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wprowadzić igłę pod skórę zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. • Upewnić się, że licznik dawki jest widoczny. Nie zakrywać go palcami. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać, aż licznik dawki pokaże 0. Wartość 0 musi znaleźć się w jednej linii ze wskaźnikiem dawki. Można wtedy usłyszeć lub poczuć kliknięcie. 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Kiedy licznik dawki powróci do wartości 0, należy trzymać igłę pod skórą (nie wyjmować igły) i powoli policzyć do 6. • W przypadku wcześniejszego wyjęcia igły można zobaczyć, jak roztwór wycieka z końcówki igły. Oznacza to, że nie została podana pełna dawka leku. 	 <p>C Liczyć powoli: 1-2-3-4-5-6</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Wyjąć igłę ze skóry. Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy lekko je ucisnąć. Nie pocierać obszaru wstrzyknięcia. Po wstrzyknięciu na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe i nie ma wpływu na podaną dawkę. <p>△ Zawsze obserwować licznik dawki, aby kontrolować liczbę podanych mg leku. Przytrzymać wciśnięty przycisk podania dawki, aż licznik dawki pokaże 0.</p> <p>Jak sprawdzić, czy igła nie jest zablokowana lub uszkodzona?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po przytrzymaniu przycisku podania dawki licznik dawki nie pokaże wartości 0, igła mogła być zablokowana lub uszkodzona. • Oznacza to, że lek nie został w ogóle podany nawet wtedy, gdy licznik dawki zmienił pozycję i wskazuje inną dawkę niż ta, która została początkowo nastawiona. <p>Co zrobić w przypadku zablokowania igły? Zmienić igłę w sposób opisany w punkcie 5 „Po wykonaniu wstrzyknięcia” i powtórzyć wszystkie czynności, począwszy od punktu 1 „Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą”. Upewnić się, że wybrana została pełna potrzebna dawka.</p> <p>Podczas wykonywania wstrzyknięcia nie należy dotykać licznika dawki. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania.</p>	
<p>5 Po wykonaniu wstrzyknięcia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wprowadzić koniec igły do zewnętrznej osłonki igły na płaskiej powierzchni, bez dotykania igły ani zewnętrznej osłonki igły. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Po wprowadzeniu igły ostrożnie dopchnąć zewnętrzną osłonkę igły do końca. • Odkręcić igłę i ostrożnie ją wyrzucić. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Po każdym użyciu należy nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem. <p>Zawsze należy wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu, aby zapewnić wygodę wstrzyknięć i zapobiec zablokowaniu się igieł. Jeśli igła jest zablokowana, lek nie zostanie wstrzyknięty.</p> <p>Gdy wstrzykiwacz zostanie opróżniony, wyrzucić go bez założonej igły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.</p> <p>△ Nigdy nie należy próbować nakładać wewnętrznej osłonki z powrotem na igłę. Można przypadkowo ukłuć się igłą.</p> <p>△ Należy zawsze zdejmować igłę ze wstrzykiwacza po każdym wstrzyknięciu. Może to zapobiec zablokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.</p>	
<p>△ Inne ważne informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzykiwacz i igły należy zawsze trzymać w miejscu niewidocznym 	

<p>i niedostępnym dla innych, zwłaszcza dzieci.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nigdy nie należy udostępniać swojego wstrzykiwacza ani igieł innym osobom. • Osoby sprawujące opiekę muszą zachować szczególną ostrożność podczas zdejmowania i usuwania zużytych igieł, aby wyeliminować ryzyko ukłucia się igłą i zakażenia krzyżowego. 	
<p>Dbanie o wstrzykiwacz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie pozostawiać wstrzykiwacza w samochodzie ani w innym miejscu, w którym byłby narażony na zbyt wysoką lub za niską temperaturę. • Nie wolno wstrzykiwać leku Saxenda, jeśli był on zamrożony. W takiej sytuacji zamierzone działanie leku może nie zostać osiągnięte. • Nie narażać wstrzykiwacza na działanie kurzu, brudu ani cieczy. • Nie myć, nie moczyć ani nie smarować wstrzykiwacza. Jeśli to konieczne, czyścić go ściereczką nasączoną łagodnym detergentem. • Nie upuszczać wstrzykiwacza ani nie uderzać nim o twarde powierzchnie. Jeśli wstrzykiwacz został upuszczony lub podejrzewa się, że może działać nieprawidłowo, należy zawsze przykręcić nową igłę i sprawdzić przepływ roztworu przed wykonaniem wstrzyknięcia. • Nie napelniać ponownie wstrzykiwacza. Po opróżnieniu należy go wyrzucić. • Nie należy próbować naprawiać ani rozkładać wstrzykiwacza na części. 	