|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Saxenda, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/PSUSA/00001892/202312).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Saxenda 6 mg/ml soluţie injectabilă în stilou injector preumplut

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

1 ml soluţie conţine liraglutid\* 6 mg. Un stilou injector preumplut conţine liraglutid 18 mg în 3 ml.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă.

Soluţie limpede şi incoloră sau aproape incoloră, izotonă; pH=8,15.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Adulți

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

• *≥*30 kg/m² (obezitate), sau

• *≥*27 kg/m² până la <30 kg/m² (supraponderali) în prezenţa a cel puţin unei comorbidităţi legate de hiperponderabilitate, reprezentate de modificări ale controlul glicemic (pre-diabet sau diabet zaharat tip 2), hipertensiunea arterială, dislipidemia sau apneea obstructivă în somn.

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

Adolescenți (≥ 12 ani)

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

• obezitate IMC corespunzător ≥30 kg/m² pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale\* și

• greutate corporală de peste 60 kg.

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vârsta**  **(ani)** | **Indice de Masă Corporală (IMC) corespunzător la 30** **kg/m² pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale.** | |
| **Bărbați** | **Femei** |
| 12 | 26,02 | 26,67 |
| 12,5 | 26,43 | 27,24 |
| 13 | 26,84 | 27,76 |
| 13,5 | 27,25 | 28,20 |
| 14 | 27,63 | 28,57 |
| 14,5 | 27,98 | 28,87 |
| 15 | 28,30 | 29,11 |
| 15,5 | 28,60 | 29,29 |
| 16 | 28,88 | 29,43 |
| 16,5 | 29,14 | 29,56 |
| 17 | 29,41 | 29,69 |
| 17,5 | 29,70 | 29,84 |
| 18 | 30,00 | 30,00 |

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Adulți*

Doza iniţială este de 0,6 mg o dată pe zi. Doza trebuie crescută la 3,0 mg o dată pe zi în trepte de 0,6 mg, cu intervale de cel puţin o săptămână între creşteri, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea gastro-intestinală (vezi tabelul 2). În cazul în care creşterea la doza următoare nu este tolerată timp de două săptămâni consecutive, luaţi în considerare întreruperea tratamentului. O doză zilnică mai mare de 3,0 mg nu este recomandată.

Tabelul 2 Program de creştere treptată a dozelor

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Doză** | **Săptămâni** |
| **Creşterea dozelor**  **4 săptămâni** | **0,6 mg** | **1** |
| **1,2 mg** | **1** |
| **1,8 mg** | **1** |
| **2,4 mg** | **1** |
| **Doză de întreţinere** | **3,0 mg** | |

*Adolescenți (≥ 12 ani)*

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

*Doze omise*

Dacă o doză este omisă în termen de 12 ore faţă de ora obişnuită de administrare, pacientul trebuie să administreze doza cât mai curând posibil. Dacă sunt mai puţin de 12 ore până la următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă, ci să reia schema de tratament cu o administrare pe zi, cu următoarea doză programată. Nu luaţi o doză dublă şi nu creşteţi doza pentru a compensa doza omisă.

*Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*

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

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

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani este limitată şi utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată nu este recomandată ajustarea dozei. Saxenda nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă şi se va utiliza cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenți cu vârsta de 12 și peste 12 ani.

Siguranţa şi eficacitatea Saxenda la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

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

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

Pentru instrucţiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la liraglutid sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

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

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Nu există experienţă clinică privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) şi, prin urmare, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la aceşti pacienţi.

Grupe speciale de pacienţi

Siguranţa şi eficacitatea liraglutid pentru scădere ponderală nu au fost stabilite la pacienţii:

– cu vârsta de 75 ani sau peste;

– care urmează un tratament cu alte medicamente pentru scădere ponderală;

– cu obezitate secundară unei afecţiuni endocrinologice, tulburărilor de alimentaţie sau tratamentului cu medicamente care pot determina creştere ponderală;

– cu insuficienţă renală severă;

– cu insuficienţă hepatică severă.

Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Liraglutid nu a fost investigat pentru scădere ponderală la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată și, prin urmare, se va utiliza cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Experienţa privind utilizarea la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală şi pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la aceşti pacienţi deoarece este asociată cu reacţii adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greaţă, vărsături şi diaree.

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

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

Pancreatită

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

Litiaza biliară şi colecistita

În studiile clinice cu privire la scăderea ponderală, o frecvenţă mai mare a litiazei biliare şi colecistitei a fost observată la pacienţii trataţi cu liraglutid față de pacienţii la care s-a administrat placebo. Faptul că scăderea ponderală semnificativă poate creşte riscul de litiază biliară şi, astfel, de colecistită, explică numai parţial frecvenţa crescută a acestor afecţiuni, asociată cu administrarea de liraglutid. Pentru litiază biliară şi colecistită pot fi necesare spitalizare şi colecistectomie. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice litiazei biliare şi colecistitei.

Boala tiroidiană

În studiile clinice efectuate pentru diabetul tip 2, au fost raportate reacţii adverse tiroidiene, cum este guşa, în mod particular la pacienţii cu afecţiuni tiroidiene pre‑existente. Prin urmare, liraglutid trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu boli tiroidiene.

Frecvenţa cardiacă

S-a observat o creştere a frecvenţei cardiace la pacienţii la care se administrează liraglutid în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Frecvenţa cardiacă trebuie monitorizată la intervale regulate, în conformitate cu practica clinică uzuală. Pacienţii trebuie să fie informaţi cu privire la simptomele cauzate de creşterea frecvenţei cardiace (palpitaţii sau senzaţie de bătăi accelerate în repaus). Pentru pacienţii care prezintă o creştere susţinută, relevantă clinic, a frecvenţei cardiace de repaus, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Deshidratare

La pacienţii trataţi cu agonişti ai receptorului GLP-1 au fost raportate semne şi simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcţiei renale şi insuficienţă renală acută. Pacienţii trataţi cu liraglutid trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în relaţie cu reacţiile adverse gastrointestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a evita pierderea lichidiană.

Hipoglicemia la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2

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

Copii și adolescenți

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

Hiperglicemia la pacienţi cu diabet zaharat trataţi cu insulină

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

Excipienţi

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

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

*In vitro*, liraglutid a prezentat un potenţial redus de interacţiuni farmacocinetice cu alte substanţe active metabolizate de citocromul P450 (CYP) şi de legare de proteinele plasmatice.

Uşoara încetinire a golirii gastrice datorată liraglutid poate să influenţeze absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacţiune nu au evidenţiat nicio întârziere a absorbţiei, relevantă clinic şi, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

S-au efectuat studii privind interacţiunile cu liraglutid 1,8 mg. Efectul asupra ratei de golire gastrică a fost echivalent între doza de 1,8 mg şi cea de 3,0 mg liraglutid (paracetamol ASC0-300 min). Câţiva pacienţi trataţi cu liraglutid au raportat cel puţin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina şi alte medicamente cumarinice

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

Paracetamol (acetaminofen)

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

Atorvastatină

După administrarea dozei unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la atorvastatină 40 mg. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează împreună cu liraglutid. Cu liraglutid, Cmax a atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar tmax mediu a fost întârziat între 1 h şi 3 h.

Griseofulvină

După administrarea dozei unice de griseofulvină 500 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. Cmax a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar tmax mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină şi a altor substanţe cu solubilitate scăzută şi permeabilitate crescută.

Digoxină

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

Lisinopril

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

Contraceptive orale

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

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă liraglutid se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidenţiat că excreţia în lapte a liraglutid şi a metaboliţilor cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidenţiat o scădere a creşterii puilor de şobolan alăptaţi în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de experienţă, Saxenda nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În afară de o uşoară descreştere a numărului de nidaţii viabile, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

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

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă:

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

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă reacţiile adverse raportate la adulți. Reacţiile adverse asociate sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 3 Reacţii adverse raportate la adulți

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Cu frecvență necunoscută** |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Reacţie anafilactică |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Hipoglicemia\* | Deshidratare |  |  |
| Tulburări psihice |  | Insomnie\*\* |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Ameţeli  Disgeuzie |  |  |  |
| Tulburări cardiace |  |  | Tahicardie |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Vărsături  Diaree  Constipaţie | Xerostomie  Dispepsie  Gastrită  Boală de reflux gastroesofagian  Durere în abdomenul superior  Flatulenţă  Eructaţii  Distensie abdominală | Pancreatită\*\*\* Evacuare gastrică întârziată\*\*\*\* |  | Ocluzie intestinală† |
| Tulburări hepatobiliare |  | Litiază biliară\*\*\* | Colecistită\*\*\* |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  | Erupție cutanată | Urticarie |  | Amiloidoză cutanată |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  |  | Insuficienţă renală acută  Afectarea funcţiei renale |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  | Reacţii adverse la nivelul locului de injectare  Astenie  Oboseală | Stare generală de rău |  |  |
| Investigaţii diagnostice |  | Valori crescute ale lipazemiei  Valori crescute ale amilazemiei |  |  |  |

\*Hipoglicemia (pe baza simptomelor raportate de pacienţi şi neconfirmate prin determinarea glicemiei), raportată la pacienţii fără diabet zaharat tip 2 trataţi cu Saxenda, în asociere cu regimul alimentar şi exerciţiile fizice. Pentru mai multe informaţii, vezi mai jos pct. „Descrierea reacţiilor adverse selectate”.

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

\*\*\*Vezi pct. 4.4.

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

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

Descrierea reacţiilor adverse selectate:

*Hipoglicemia la pacienţi fără diabet zaharat de tip 2*

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

*Hipoglicemia la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2*

Într-un studiu clinic la pacienţi supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu Saxenda în asociere cu regim alimentar şi exerciţii fizice, hipoglicemia severă (care să necesite asistenţa unei alte persoane) a fost raportată de 0,7% dintre pacienţii trataţi cu Saxenda şi numai la pacienţii trataţi concomitent cu sulfoniluree. De asemenea, la aceşti pacienţi hipoglicemia simptomatică documentată a fost raportată de 43,6% dintre pacienţi trataţi cu Saxenda şi la 27,3% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. Printre pacienţii care nu sunt trataţi concomitent cu sulfoniluree, 15,7% dintre pacienţii trataţi cu Saxenda şi 7,6% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate (definite ca glucoză plasmatică ≤3,9 mmol/l însoţită de simptome).

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

Într-un studiu clinic la pacienţi supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2, trataţi cu insulină și liraglutid 3,0 mg/zi, în asociere cu regim alimentar şi exerciţii fizice și până la 2 medicamente antidiabetice orale, hipoglicemia severă (care să necesite asistenţa unei alte persoane) a fost raportată de 1,5% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid 3,0 mg/zi. În acest studiu, hipoglicemia simptomatică documentată (definită ca glicemie ≤3,9 mmol/l însoţită de simptome) a fost raportată de 47,2% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid 3,0 mg/zi și de 51,8% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. Printre pacienţii care sunt trataţi concomitent cu sulfoniluree, 60,9% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid 3,0 mg/zi și 60,0% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate.

*Reacţii adverse gastrointestinale*

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

Pacienţii cu vârsta ≥65 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu Saxenda.

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei ≥30 ml/min) pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu Saxenda.

*Insuficienţă renală acută*

La pacienţii trataţi cu agonişti de receptor GLP-1 au fost raportate cazuri cu insuficienţă renală acută. Majoritatea evenimentelor raportate au apărut la pacienţi care au manifestat greaţă, vărsături sau diaree care au condus la hipovolemie (vezi pct. 4.4).

*Reacţii alergice*

Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea şi edeme au fost raportate la utilizarea după punerea pe piaţă a liraglutid. Reacţiile anafilactice pot pune viaţa în pericol. Dacă o reacţie anafilactică este suspectată, administrarea de liraglutid trebuie oprită și tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

*Reacţii adverse la locul de injectare*

La pacienţii trataţi cu Saxenda au fost raportate reacţii la locul de injectare. De obicei, aceste reacţii au fost uşoare şi tranzitorii şi majoritatea au dispărut în timpul tratamentului.

*Tahicardie*

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

*Amiloidoză cutanată*

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

Copii şi adolescenţi

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

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

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

**4.9 Supradozaj**

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

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie să stea sub observaţie pentru monitorizarea semnelor clinice de deshidratare şi a glicemiei.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

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

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

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

Efecte farmacodinamice

Liraglutid scade greutatea corporală la om, în principal prin pierderea de grăsime cu o scădere relativă a grăsimii viscerale mai mare decât pierderea de grăsime subcutanată. Liraglutid reglează apetitul prin creşterea senzaţiei de plenitudine şi saţietate, scăzând în acelaşi timp senzaţia de foame şi consumul prospectiv de alimente, determinând astfel un aport alimentar redus. Liraglutid nu creşte consumul de energie, comparativ cu placebo.

Liraglutid stimulează secreţia de insulină şi scade secreţia de glucagon într-un mod dependent de valorile glicemiei, determinând astfel scăderea valorilor glicemiei *à jeun* şi post-prandiale. Efectul de scădere a glucozei este mai pronunţat la pacienţii cu prediabet şi diabet zaharat, comparativ cu pacienţii cu valori normale ale glicemiei. Studiile clinice au sugerat că liraglutid îmbunătăţeşte şi susţine funcţia celulelor beta, conform HOMA-B şi raportul proinsulină/insulină.

Eficacitate şi siguranţă clinică

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

• **Studiul 1 (SCALE obezitate şi prediabet - 1839):** A fost stratificat un total de 3731 de pacienți obezi (IMC ≥30 kg/m²) sau supraponderali (IMC ≥27 kg/m²) cu dislipidemie și/sau hipertensiune arterială, în funcție de status-ul prediabet la screening și IMC la momentul inițial (≥30 kg/m² sau <30 kg/m²). Toți cei 3731 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 56 săptămâni de tratament și 2254 pacienți cu prediabet la screening au fost randomizați pentru a li se administra tratament timp de 160 săptămâni. Ambele perioade de tratament au fost urmate de o perioadă de urmărire, de observație, de 12 săptămâni în care nu s-au administrat tratament/placebo. Intervenția asupra stilului de viață sub forma unui regim alimentar cu aport caloric redus și consiliere privind exercițiile fizice a constituit terapia de bază pentru toți pacienții.

Partea de 56 săptămâni din studiul 1 a evaluat reducerea masei corporale la toți cei 3731 pacienți randomizați (2590 pacienți au finalizat studiul).

Partea de 160 săptămâni din studiul 1 a evaluat timpul până la debutul diabetului zaharat de tip II la cei 2254 pacienți randomizați cu prediabet (1128 pacienți au finalizat studiul).

• **Studiul 2 (SCALE diabet - 1922):** Un studiu randomizat de 56 de săptămâni care a evaluat scăderea ponderală la 846 de pacienţii obezi şi supraponderali (628 au finalizat studiul), cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat (HbA1c cu valori cuprinse între 7 şi 10%). Tratamentul de fond la începutul studiului a fost fie numai prin regim alimentar şi exerciţiul fizic, fie metformină, sulfoniluree sau glitazonă administrate în monoterapie sau orice combinaţie a celor de mai sus.

• **Studiul 3 (SCALE apnee în somn - 3970):** Un studiu randomizat de 32 de săptămâni care a evaluat severitatea apneei în somn şi scăderea ponderală la 359 de pacienţii obezi (276 au finalizat studiul), cu apnee obstructivă de somn moderată sau severă.

• **Studiul 4 (SCALE întreţinere - 1923):** Un studiu randomizat de 56 săptămâni care a evaluat menţinerea greutăţii şi scăderea ponderală la 422 pacienţii obezi şi supraponderali (305 au finalizat studiul) cu hipertensiune arterială sau dislipidemie după o scădere ponderală anterioară de ≥5% indusă de un regim alimentar hipocaloric.

*Greutatea corporală*

În urma tratamentului cu liraglutid s-a obţinut o scădere ponderală mai mare comparativ cu placebo, la pacienţii obezi/supraponderali în toate grupurile studiate. În cadrul populaţiei studiate, mai mulţi pacienţi în tratament cu liraglutid au realizat o scădere în greutate cu ≥5% şi >10% comparativ cu placebo (tabelele 4-6). În partea de 160 săptămâni din studiul 1, scăderea în greutate a apărut mai ales în primul an și s-a menținut în cele 160 de săptămâni. În studiul 4, mai mulţi pacienţi şi-au menţinut scăderea ponderală realizată înainte de începerea tratamentului cu liraglutid comparativ cu placebo (81,4%, respectiv 48,9%). Date specifice cu privire la scăderea ponderală, pacienţii care au răspuns, evoluţia în timp şi distribuţia cumulativă a modificărilor ponderale (%) din studiile 1-4 sunt prezentate în tabelele 4-8 şi figurile 1, 2 şi 3.

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

Pacienţii cu răspuns precoce au fost definiţi ca pacienţi care au atins o scădere ponderală ≥5% după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (4 săptămâni cu creşterea dozei şi 12 săptămâni cu doza de tratament). În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, 67,5% au realizat o scădere ponderală de ≥5% după 12 săptămâni. În studiul 2, 50,4% au realizat o scădere ponderală de ≥5% după 12 săptămâni. Prin continuarea tratamentului cu liraglutid, 86,2% dintre aceşti pacienţi cu răspuns precoce se estimează că vor obţine o scădere ponderală de ≥5% şi 51% se estimează că vor obţine o scădere ponderală de ≥10% după 1 an de tratament. Scăderea medie în greutate estimată la pacienţii cu răspuns precoce care au finalizat 1 an de tratament este de 11,2% din masa corporală iniţială (9,7% pentru bărbaţi şi 11,6% pentru femei). În cazul pacienţilor care au obţinut o scădere ponderală <5% după 12 săptămâni de administrare a dozei de tratament de liraglutid, proporţia pacienţilor care nu au atins o scădere ponderală ≥10% după 1 an este de 93,4%.

*Controlul glicemiei*

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

*Factori de risc cardiometabolic*

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătăţit în mod semnificativ tensiunea arterială sistolică şi circumferinţa taliei, comparativ cu placebo (tabelele 4, 5 şi 6).

*Indicele apnee-hipopnee (IAH)*

Tratamentul cu liraglutid a redus semnificativ severitatea apneei obstructive în somn, conform evaluării modificărilor faţă de valoarea iniţială a IAH, comparativ cu placebo (tabelul 7).

**Tabelul 4 Studiul 1: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi parametrii cardiometabolici în săptămâna 56**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Saxenda (N=2437)** | | **Placebo (N=1225)** | | **Saxenda comparativ cu placebo** | |
| **Greutatea corporală** |  | |  | |  | |
| Iniţial, kg (DS) | 106,3 (21,2) | | 106,3 (21,7) | | - | |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | -8,0 | | -2,6 | | -5,4\*\* (-5,8; -5,0) | |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (IÎ 95%) | -8,4 | | -2,8 | | -5,6\*\* (-6,0; -5,1) | |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 63,5 | | 26,6 | | 4,8\*\* (4,1; 5,6) | |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 32,8 | | 10,1 | | 4,3\*\* (3,5; 5,3) | |
| **Glicemia şi factori de risc cardiometabolic** | Iniţial | Modifi­care | Iniţial | Modifi­care |  |
| HbA1c, % | 5,6 | -0,3 | 5,6 | -0,1 | -0,23\*\* (-0,25; -0,21) |
| FPG, (mmol/l) | 5,3 | -0,4 | 5,3 | -0,01 | -0,38\*\* (-0,42; -0,35) |
| Tensiunea arterială sistolică, mm Hg | 123,0 | -4,3 | 123,3 | -1,5 | -2,8\*\* (-3,6; -2,1) |
| Tensiunea arterială diastolică, mm Hg | 78,7 | -2,7 | 78,9 | -1,8 | -0,9\* (-1,4; -0,4) |
| Circumferinţă talie, cm | 115,0 | -8,2 | 114,5 | -4,0 | -4,2\*\* (-4,7; -3,7) |

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviaţia standard.

**Tabelul 5 Studiul 1: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi parametrii cardiometabolici în săptămâna 160**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Saxenda (N=1472)** | | **Placebo (N=738)** | | **Saxenda comparativ cu placebo** |
| **Greutatea corporală** |  | |  | |  |
| Iniţial, kg (DS) | 107,6 (21,6) | | 108,0 (21,8) | |  |
| Modificare medie în săptămâna 160, % (IÎ 95%) | -6,2 | | -1,8 | | -4,3\*\* (-4,9; -3,7) |
| Modificare medie în săptămâna 160, kg (IÎ 95%) | -6,5 | | -2,0 | | -4,6\*\* (-5,3; -3,9) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutăţii corporale în săptămâna 160, % (IÎ 95%) | 49,6 | | 23,4 | | 3,2\*\* (2,6; 3,9) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 160, % (IÎ 95%) | 24,4 | | 9,5 | | 3,1\*\* (2,3; 4,1) |
| **Glicemia şi factori de risc cardiometabolic** | Iniţial | Modifi­care | Iniţial | Modifi­care |  |
| HbA1c, % | 5,8 | -0,4 | 5,7 | -0,1 | -0,21\*\* (-0,24; -0,18) |
| FPG, mmol/L | 5,5 | -0,4 | 5,5 | 0,04 | -0,4\*\* (-0,5; -0,4) |
| Tensiunea arterială sistolică, mmHg | 124,8 | -3,2 | 125,0 | -0,4 | -2,8\*\* (-3,8; -1,8) |
| Tensiunea arterială diastolică, mmHg | 79,4 | -2,4 | 79,8 | -1,7 | -0,6 (-1,3; 0,1) |
| Circumferinţă talie, cm | 116,6 | -6,9 | 116,7 | -3,4 | -3,5\*\* (-4,2; -2,8) |

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 160 sunt valori medii estimate, iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 160 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată.\*\* p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviaţia standard.

****

Figura 1 Modificarea greutăţii corporale (%) faţă de valoarea iniţială, în funcţie de timp, în studiul 1 (0–56 săptămâni)



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

Tabelul 6 Studiul 2: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi parametrii cardiometabolici în săptămâna 56

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Saxenda (N=412)** | | **Placebo (N=211)** | | **Saxenda comparativ cu placebo** |
| **Greutatea corporală** |  | |  | |  |
| Iniţial, kg (DS) | 105,6 (21,9) | | 106,7 (21,2) | | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | -5,9 | | -2,0 | | -4,0\*\* (-4,8; -3,1) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (IÎ 95%) | -6,2 | | -2,2 | | -4,1\*\* (-5,0; -3,1) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 49,8 | | 13,5 | | 6,4\*\* (4,1; 10,0) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 22,9 | | 4,2 | | 6,8\*\* (3,4; 13,8) |
| **Glicemia şi factori de risc cardiometabolic** | Iniţial | Modificare | Iniţial | Modificare |  |
| HbA1c, % | 7,9 | -1,3 | 7,9 | -0,4 | -0,9\*\* (-1,1; -0,8) |
| FPG, (mmol/l) | 8,8 | -1,9 | 8,6 | -0,1 | -1,8\*\* (-2,1; -1,4) |
| Tensiunea arterială sistolică, mm Hg | 128,9 | -3,0 | 129,2 | -0,4 | -2,6\* (-4,6; -0,6) |
| Tensiunea arterială diastolică, mm Hg | 79,0 | -1,0 | 79,3 | -0,6 | -0,4 (-1,7; 1,0) |
| Circumferinţă talie, cm | 118,1 | -6,0 | 117,3 | -2,8 | -3,2\*\* (-4,2; -2,2) |

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviaţia standard.

Tabelul 7 Studiul 3: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală şi indicele apnee-hipopnee în săptămâna 32

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

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 32 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 32 sunt diferenţele estimate între tratamente (IÎ 95%). Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IÎ=interval de încredere. DS=deviaţia standard.

Tabelul 8 Studiul 4: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală în săptămâna 56

|  | **Saxenda (N=207)** | **Placebo (N=206)** | **Saxenda comparativ cu placebo** |
| --- | --- | --- | --- |
| Iniţial, kg (DS) | 100,7 (20,8) | 98,9 (21,2) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | -6,3 | -0,2 | -6,1\*\* (-7,5; -4,6) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (IÎ 95%) | -6,0 | -0,2 | -5,9\*\* (-7,3; -4,4) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 50,7 | 21,3 | 3,8\*\* (2,4; 6,0) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | 27,4 | 6,8 | 5,1\*\* (2,7; 9,7) |

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate, iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. \*\* p<0,0001. IÎ=intervale de încredere. DS=deviaţia standard.

****

Figura 3 Modificarea greutăţii corporale (%) faţă de randomizare (săptămâna 0), în funcţie de timp, în studiul 4

Înainte de săptămâna 0, pacienţi au fost trataţi numai prin regim alimentar hipocaloric şi exerciţii fizice. În săptămâna 0, pacienţii au fost randomizaţi pentru a utiliza Saxenda sau placebo.

*Imunogenitate*

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conţin proteine sau peptide, cu potenţial imunogen, pacienţii pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În studiile clinice, 2,5% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid au dezvoltat anticorpi anti-liraglutid. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacităţii de liraglutid.

*Evaluare cardiovasculară*

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

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

Durata expunerii a fost cuprinsă între 3,5 şi 5 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani şi valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Valoarea media a HbA1c a fost de 8,7 şi s-a îmbunătăţit după 3 ani cu 1,2% la pacienţii alocaţi pentru tratament cu liraglutid şi cu 0,8% la pacienţii alocaţi pentru a li se administra placebo. Criteriul final principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariţie a oricărui eveniment advers cardiovascular major (*major adverse cardiovascular events*, MACE): deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular neletal.

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



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

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu dublu-orb care a comparat eficacitatea și siguranța Saxenda cu placebo, în ceea ce privește scăderea ponderală la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu obezitate, Saxenda a fost superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea greutății corporale (evaluat ca Scor de Deviație Standard IMC) după 56 de săptămâni de tratament (tabelul 9).

O proporție mai mare de pacienți a obținut reduceri ale IMC cu ≥5% și ≥10% cu liraglutid față de placebo, precum și reduceri mai mari ale IMC mediu și ale greutatății corporale (tabelul 9). După 26 de săptămâni, în perioada de urmărire a medicamentului în afara studiului, recâștigarea greutății a fost observată cu liraglutid în comparație cu placebo (tabelul 9).

**Tabelul 9 Studiul 4180: Modificări față de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală și a IMC în săptămâna** **56 și modificări ale IMC SDS din săptămâna** **56** **până în săptămâna** **82**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Saxenda (N=125)** | **Placebo (N=126)** | **Saxenda comparativ cu placebo** |
| **IMC SDS** |  |  |  |
| Inițial, IMC SDS (DS) | 3,14 (0,65) | 3,20 (0,77) |  |
| Modificare medie în săptămâna 56(IÎ 95%) | -0,23 | 0,00 | -0,22\* (-0,37; -0,08) |
| Săptămâna 56, IMC SDS (DS) | 2,88 (0,94) | 3,14 (0,98) |  |
| Modificare medie din săptămâna 56 până în săptămâna 82, IMC SDS (IÎ 95%) | 0,22 | 0,07 | 0,15\*\* (0,07; 0,23) |
| **Greutatea corporală** |  |  |  |
| Inițial, kg (DS) | 99,3 (19,7) | 102,2 (21,6) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (IÎ 95%) | -2,65 | 2,37 | -5,01\*\* (-7,63; -2,39) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (IÎ 95%) | -2,26 | 2,25 | -4,50\*\* (-7,17; -1,84) |
| **IMC** |  |  |  |
| Inițial, kg/m2 (DS) | 35,3 (5,1) | 35,8 (5,7) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg/m2 (IÎ  95% ) | -1,39 | 0,19 | -1,58\*\* (-2,47; -0,69) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (IÎ  95%) | 43,25 | 18,73 | 3,31\*\* (1,78; 6,16) |
| Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥10% a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (IÎ  95%) | 26,08 | 8,11 | 4,00\*\* (1,81; 8,83) |

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru IMC SDS, greutatea corporală și IMC, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate) iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru IMC SDS valorile în săptămâna 56 sunt medii, modificările din săptămâna 56 până la săptămâna 82 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate), iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 82 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru procentul de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% din valoarea IMC față de momentul inițial, sunt prezentate valori estimative ale riscurilor relative. Valorile lipsă au fost imputate de la brațul placebo pe baza unui salt (x100), făcând trimitere la metoda imputării multiple.

\* p<0,05. \*\* p<0,0001. IÎ=interval de încredere. DS=deviaţia standard.

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

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

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

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

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

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Absorbţia liraglutid după administrarea subcutanată a fost lentă, atingând concentraţia plasmatică maximă după aproximativ 11 ore de la administrare. Concentraţia plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru (ASCτ/24) a atins aproximativ 31 nmol/l la pacienţii obezi (IMC 30‑40 kg/m2) în urma administrării a 3 mg liraglutid. Expunerea la liraglutid a crescut proporţional cu doza. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuţie

Volumul aparent de distribuţie după administrarea subcutanată este de 20‑25 l (pentru o persoană cu o greutate de aproximativ 100 kg). Liraglutid se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (>98%).

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid [3H] subiecţilor sănătoşi, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificaţi doi metaboliţi minori (≤9% şi ≤5% din radioactivitatea plasmatică totală).

Eliminare

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

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

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi vârstnici*

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

*Sex*

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

*Apartenenţă etnică*

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

*Greutatea corporală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienţi cu diferite grade de insuficienţă hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13‑23% la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, comparativ cu subiecţii sănătoşi. Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh >9).

*Insuficienţă renală*

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33%, 14%, 27% şi respectiv 26%, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei, ClCr 50‑80 ml/min), moderată (ClCr 30‑50 ml/min), severă (ClCr <30 ml/min) şi la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

*Copii şi adolescenţi*

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

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

Proprietățile farmacocinetice au fost de asemenea evaluate într-un studiu clinic de farmacologie la populația pediatrică cu obezitate cu vârsta de 7-11 ani (13 pacienți, greutate corporală 54-87 kg).

Expunerea asociată cu 3,0 mg liraglutid este considerată a fi comparabilă între copii cu vârsta cuprinsă între 7 până la 11 ani, adolescenți și adulți cu obezitate, după corecția pentru greutatea corporală.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

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

Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare indirecte în ceea ce priveşte fertilitatea, ci doar o uşoară creştere a mortalităţii embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de liraglutid în cursul perioadei de mijloc a gestaţiei a determinat o scădere a greutăţii mamei şi a creşterii fetuşilor, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la şobolani şi modificări la nivelul scheletului la iepure. Creşterea neonatală a fost redusă la şobolanii expuşi la liraglutid şi a persistat în perioada ulterioară alăptării, în grupul căruia i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaşte dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte datorată unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantităţii de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Fosfat disodic dihidrat

Propilenglicol

Fenol

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

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

**6.3 Perioada de valabilitate**

30 de luni

*După prima utilizare:* 1 lună

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra la distanţă de compartimentul congelatorului.

*După prima utilizare:* A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C‑8°C).

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Cartuş (sticlă tip 1) cu piston (bromobutil) şi folie laminată din cauciuc (bromobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut, multidoză, de unică folosinţă, confecţionat din polipropilenă, poliacetat, policarbonat şi acrilonitril-butadien-stiren.

Fiecare stilou injector conţine 3 ml soluţie şi poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg şi 3,0 mg.

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Soluţia nu trebuie utilizată dacă nu este limpede şi incoloră sau aproape incoloră.

Saxenda nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

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

Acele nu sunt incluse.

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

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsværd

Danemarca

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/992/001-003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 martie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 09 decembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII ŞI RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor substanţei biologic active

Novo Nordisk A/S

Hallas Alle 1

4400 Kalundborg

Danemarca

Novo Nordisk A/S

Hallas Alle 1

2880 Bagsværd

Danemarca

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novo Nordisk A/S

Hallas Alle 1

2880 Bagsværd

Danemarca

Novo Nordisk Production SAS

45 Avenue D Orleans

28000 Chartres

Franța

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

**• Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

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

D. CONDIŢII ŞI RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

• la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;

• la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Saxenda 6 mg/ml soluţie injectabilă în stilou injector preumplut

liraglutid

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

1 stilou injector

3 stilouri injectoare

5 stilouri injectoare

Fiecare stilou injector conţine 3 ml soluţie şi poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg şi 3,0 mg

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

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

**Acele nu sunt incluse**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTE ATENŢIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**

Nu păstraţi stiloul injector cu un ac ataşat

A se utiliza de către o singură persoană

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Aruncaţi stiloul injector după 1 lună de la prima utilizare

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsværd

Danemarca

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/15/992/001 1 x 3 ml

EU/1/15/992/002 3 x 3 ml

EU/1/15/992/003 5 x 3 ml

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Saxenda

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Saxenda 6 mg/ml soluţie injectabilă

liraglutid

Administrare s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Serie

**5. CONŢINUTUL ÎN FUNCŢIE DE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

**Prospectul: Informaţii pentru pacient**

**Saxenda 6 mg/ml soluţie injectabilă în stilou injector preumplut**

liraglutid

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

– Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

– Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

– Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca şi dumneavoastră.

– Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Saxenda şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Saxenda

3. Cum să utilizaţi Saxenda

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Saxenda

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Saxenda şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Saxenda**

Saxenda este un medicament indicat pentru scăderea în greutate, care conţine substanţa activă liraglutid. Este similar cu un hormon secretat în mod normal denumit peptida‑1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), care este eliberat din intestin după masă. Saxenda funcţionează prin acţiunea asupra receptorilor cerebrali care controlează apetitul, inducând senzaţia de saţietate şi reducerea senzaţiei de foame. Acest lucru vă poate ajuta să mâncaţi mai puţine alimente şi să scădeţi în greutate.

**Pentru ce se utilizează Saxenda**

Saxenda este folosit pentru scăderea în greutate, în completarea regimului alimentar şi a exerciţiilor fizice, la adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, care au

• un IMC de 30 kg/m2 sau mai mare (obezitate) şi

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

IMC (Indicele de Masă Corporală) este o măsură a greutăţii în raport cu înălţimea.

Puteţi să continuaţi să utilizaţi Saxenda doar dacă, după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0  mg/ zi, aţi pierdut cel puţin 5% din greutatea dumneavoastră iniţială (vezi pct. 3). Adresaţi-vă medicului înainte de a continua.

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

• obezitate (diagnosticată de către medicul dumneavoastră)

• greutate corporală de peste 60 kg

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

**Regim alimentar şi exerciţiile fizice**

Medicul dumneavoastră vă va introduce într-un program de regim alimentar şi exerciţii fizice. Rămâneţi în acest program în timpul tratamentului cu Saxenda.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Saxenda**

**Nu utilizaţi Saxenda**

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

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să utilizaţi Saxenda, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Utilizarea Saxeda nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă.

Experienţa utilizării acestui medicament la pacienţii cu vârsta de 75 de ani şi peste este limitată. Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu vârsta de 75 de ani şi peste.

Experienţa utilizării acestui medicament la pacienţii cu boli ale rinichilor este limitată. Dacă aveţi o afecţiune a rinichilor sau dacă vi se efectuează dializă, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

Experienţa utilizării acestui medicament la pacienţii cu boli ale ficatului este limitată. Dacă aveţi probleme cu ficatul, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

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

Dacă știți că urmează să fiți supus unei operații chirurgicale în care veți fi anesteziat (adormit), vă

rugăm să spuneți medicului că luați Saxenda.

Persoane cu diabet zaharat

Dacă aveţi diabet zaharat, nu utilizaţi Saxenda ca înlocuitor pentru insulină.

Inflamaţia pancreasului

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut o boală a pancreasului.

Vezică biliară inflamată şi pietre ale vezicii biliare

Dacă aveţi o scădere în greutate importantă, sunteţi expuşi riscului de formare a pietrelor în vezica biliară şi, în consecinţă, inflamaţia vezicii biliare. Întrerupeţi utilizarea Saxenda şi adresaţi-vă imediat medicului dacă aveţi o durere severă în partea superioară a abdomenului, în general mai intensă în partea dreaptă sub coaste. Durerea poate difuza către spate sau şoldul drept. Vezi pct. 4.

Afecţiune a tiroidei

Adresaţi-vă medicului dacă aveţi o afecţiune a tiroidei inclusiv noduli ai tiroidei sau creşterea glandei tiroide.

Frecvenţa de bătaie a inimii

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi palpitaţii (conştientizaţi bătăile inimii) sau dacă aveţi o senzaţie de bătăi accelerate ale inimii în repaus în timpul tratamentului cu Saxenda.

Pierderea de lichide şi deshidratarea

La începerea tratamentului cu Saxenda, este posibil să pierdeţi lichide biologice sau să vă deshidrataţi. Aceasta poate fi din cauza senzaţiei de rău (greaţă), stării de rău (vărsături) şi diareei. Este important să evitaţi deshidratarea prin consumarea unei cantităţi mari de lichide. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi întrebări sau nelămuriri. Vezi pct. 4.

**Copii şi adolescenţi**

Siguranța și eficacitatea Saxenda la copiii și la adolescenții cu vârsta sub 12 ani, nu au fost studiate.

**Saxenda împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente.

În mod special, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

• dacă utilizaţi medicamente pentru diabet zaharat denumite „sulfoniluree” (cum sunt glimepirida sau glibenclamida) sau dacă utilizaţi insulină – valorile glucozei din sânge pot scădea (hipoglicemie) atunci când utilizaţi aceste medicamente împreună cu Saxenda. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de medicament pentru diabet zaharat pentru a împiedica scăderea prea mare a glucozei în sânge. Vezi pct. 4 pentru semnele de avertizare ale scăderii concentraţiei de glucoză în sânge. Dacă vă ajustați doza de insulină, medicul vă poate recomanda să vă monitorizați mai frecvent valoarea glucozei din sânge.

• dacă luaţi warfarină sau alte medicamente pe cale orală care reduc coagularea sângelui (anticoagulante). Este necesară testarea mai frecventă a sângelui pentru determinarea capacităţii sângelui de a coagula.

**Sarcina şi alăptarea**

Nu utilizaţi Saxenda dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă. Nu se cunoaşte dacă Saxenda poate afecta fătul.

Nu alăptaţi dacă utilizaţi Saxenda. Nu se cunoaşte dacă Saxenda trece în laptele matern.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Saxenda este puţin probabil să afecteze capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Unii pacienţi pot simţi ameţeli atunci cȃnd iau Saxenda, mai ales, în primele 3 luni de tratament (vezi pct. „**Reacţii adverse posibile**‟). Dacă simţiţi ameţeli, aveţi grijă în timp ce conduceţi vehicule sau folosiţi utilaje. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru alte informaţii suplimentare.

**Informaţii importante cu privire la unele componente ale Saxenda**

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

**3. Cum să utilizaţi Saxenda**

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

Medicul dumneavoastră vă va introduce într-un program de regim alimentar şi exerciţii fizice. Rămâneţi în acest program în timpul tratamentului cu Saxenda.

**Cât se injectează**

Adulți

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

• La începutul tratamentului cu Saxenda, doza iniţială va fi de 0,6 mg o dată pe zi, timp de cel puţin o săptămână.

• Medicul dumneavoastră vă va instrui să creşteţi treptat doza cu 0,6 mg, de obicei, în fiecare săptămână, până veţi ajunge la doza recomandată de 3,0 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doza de Saxenda să luaţi în fiecare săptămână. De obicei, vi se va cere să urmăriţi tabelul de mai jos.

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

După ce ajungeţi la doza recomandată de 3,0 mg în săptămâna 5 de tratament, continuaţi să luaţi această doză până la sfârşitul perioadei de tratament. Nu mai creşteţi doza.

Medicul dumneavoastră va evalua tratamentul în mod regulat.

Adolescenți (≥ 12 ani)

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

**Cum şi când să utilizaţi Saxenda**

• Înainte de prima utilizare a stiloului injector, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să utilizaţi stiloul injector.

• Puteţi utiliza Saxenda în orice moment al zilei, cu sau fără alimente şi băuturi.

• Utilizaţi Saxenda aproximativ în acelaşi moment al zilei – alegeţi un moment al zilei care vă convine cel mai mult.

**Unde se injectează**

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

• Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea frontală a taliei (abdomen), în partea anterioară a coapsei sau în braţ.

• Nu injectaţi în venă sau în muşchi.

• Schimbați locul de administrare a injecției la fiecare administrare, pentru a preveni formarea nodulior sub piele

Puteţi găsi instrucţiuni detaliate de utilizare pe verso-ul acestui prospect.

**Persoane cu diabet zaharat**

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

• Nu amestecaţi Saxenda cu alte medicamente administrate injectabil (de exemplu insuline).

• Nu utilizaţi Saxenda împreună cu alte medicamente care conţin agonişti de receptor GLP-1 (cum sunt exenatida sau lixisenatida).

**Dacă utilizaţi mai mult Saxenda decât trebuie**

Dacă utilizaţi mai mult Saxendadecât trebuie, adresaţi-vă imediat medicul dumneavoastră sau mergeţi la spital. Luaţi ambalajul medicamentului cu dumneavoastră. Este posibil să aveţi nevoie de tratament medical. Pot apărea următoarele efecte:

• senzaţie de rău (greaţă)

• stare de rău (vărsături)

• concentraţie mică de zahăr în sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să consultați „Reacții adverse frecvente‟ pentru semne de avertizare privind hipoglicemia.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Saxenda**

• Dacă uitaţi să luaţi o doză şi vă aduceţi aminte în decurs de 12 ore faţă de ora la care obişnuiaţi să utilizaţi Saxenda, administraţi-o imediat ce vă amintiţi.

• Cu toate acestea, dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ultima administrare de Saxenda, renunţaţi la doza omisă şi administraţi următoarea doză în ziua consecutivă, la ora obişnuită.

• Nu luaţi o doză dublă şi nu creşteţi doza în ziua următoare pentru a compensa doza omisă.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Saxenda**

Nu încetaţi să utilizaţi Saxenda fără să discutaţi cu medicul dumneavoastră.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Reacţii adverse grave**

Câteva reacţii alergice severe (anafilaxie) au fost raportate rar la pacienţii care utilizează Saxenda. Trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră imediat în cazul în care aveţi simptome cum ar fi respiraţia dificilă, umflare a gâtului şi a feţei şi un ritm rapid al bătăilor inimii.

Au fost raportate mai puţin frecvent cazuri de inflamaţie a pancreasului (pancreatită) la pacienţii care utilizează Saxenda. Pancreatita este o afecţiune gravă care vă poate pune viaţa în pericol.

Opriţi administrarea Saxenda şi adresaţi-vă imediat medicului dacă aveţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave:

• Durerea abdominală severă persistentă (zona stomacului) care poate difuza către spate şi de asemenea greaţa şi vărsăturile pentru că acestea pot fi simptome de inflamaţie a pancreasului.

**Alte reacţii adverse**

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

• Senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături), diaree, constipaţie, durere de cap – acestea dispar de obicei după câteva zile sau săptămâni.

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

• Probleme care afectează stomacul şi intestinele, precum indigestie (dispepsie), inflamaţia mucoasei stomacului (gastrită), disconfort la nivelul stomacului, dureri în partea superioară a abdomenului, arsuri la stomac, senzaţie de balonare, gaze (flatulenţă), eructaţii şi uscăciune a gurii

• Senzaţie de slăbiciune sau oboseală

• Modificări ale gustului

• Ameţeli

• Tulburări de somn (insomnie). Acestea apar de obicei în timpul primelor 3 luni de tratament

• Pietre la nivelul vezicii biliare

• Erupție de culoare roșie pe piele

• Reacţii la locul de injectare (cum ar fi vânătăi, durere, iritaţie, mâncărime şi erupţie pe piele)

• Concentraţie mică de glucoză în sânge (hipoglicemie). Semnele care avertizează apariţia hipoglicemiei pot să apară brusc şi pot include: transpiraţii reci, piele palidă şi rece, dureri de cap, accelerarea bătăilor inimii, senzaţie de rău, senzaţie intensă de foame, tulburări de vedere, somnolenţă, oboseală, nervozitate, stare de anxietate, senzaţie de confuzie, dificultăţi de concentrare şi tremurături. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să trataţi scăderea concentraţiei de glucoză din sânge (hipoglicemia) şi ce trebuie să faceţi dacă observaţi aceste semne de avertizare

• Creştere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice, cum sunt lipaza şi amilaza.

**Mai puţin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

• Pierdere de lichide (deshidratare). Această reacţie poate apărea la începutul tratamentului şi poate fi din cauza stării de rău (vărsături), senzaţiei de rău (greaţă) şi diareei

• Întârziere în golirea stomacului

• Vezică biliară inflamată

• Reacţii alergice, inclusiv erupţii cutanate

• Stare generală de rău

• Puls accelerat.

**Rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane

• Reducere a funcţiei renale

• Insuficiență renală acută. Semnele pot include scăderea volumului de urină, senzaţie de gust metalic şi apariţia cu uşurinţă de vânătăi.

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

• Obstrucție la nivelul intestinului - o formă severă de constipație, însoțită de simptome suplimentare precum durere de stomac, balonare, vărsături etc.

• Formarea nodulilor poate fi determinată de acumularea sub piele a unei proteine numită amiloid (amiloidoză cutanată, cu frecvență necunoscută)

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Saxenda**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Înainte de prima utilizare:

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

În timpul utilizării stiloului injector:

Puteţi păstra stiloul injector (pen-ul) timp de 1 lună, dacă îl păstraţi la o temperatură sub 30°C sau la frigider (2°C – 8°C). Nu congelaţi. Păstraţi la distanţă de compartimentul congelatorului.

Păstraţi stiloul injector acoperit cu capacul, atunci când nu il utilizaţi, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizaţi acest medicament dacă soluţia nu este limpede şi incoloră sau aproape incoloră.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Saxenda**

– Substanţa activă este liraglutid. 1 ml soluţie injectabilă conţine liraglutid 6 mg. Un stilou injector preumplut conţine liraglutid 18 mg.

– Celelalte componente sunt fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, acid clorhidric şi hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Saxenda şi conţinutul ambalajului**

Saxenda este osoluţie injectabilă limpede şi incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector preumplut. Fiecare stilou injector conţine 3 ml soluţie şi poate să elibereze doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg şi 3,0 mg.

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

Acele nu sunt incluse.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsværd

Danemarca

**Fabricantul**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsværd

Danemarca

Novo Nordisk Production SAS

45 Avenue D Orleans

28000 Chartres

Franța

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Instrucţiuni de utilizare a Saxenda 6 mg/ml soluţie injectabilă în stilou injector preumplut**  **Citiţi aceste instrucţiuni cu atenţie** înainte de a utiliza stiloul injector Saxenda.  **Nu utilizaţi stiloul injector dacă nu aţi fost instruit corespunzător** de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.  Începeţi prin a verifica stiloul injector **pentru a vă asigura că acesta conţine Saxenda 6 mg/ml**, apoi consultaţi ilustraţiile de mai jos pentru a vă familiariza cu diferitele componente ale stiloului injector şi cu acul.  **Dacă sunteţi nevăzător sau aveţi probleme de vedere grave şi nu puteţi citi contorul de doze al stiloului injector, nu utilizaţi acest stilou injector fără asistenţa altei persoane.** Solicitaţi asistenţa unei persoane cu vedere bună şi care este instruită în utilizarea stiloului injector Saxenda.  Stiloul injector este un stilou injector preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei. Acesta conţine 18 mg de liraglutid şi administrează doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg şi 3,0 mg. Stiloul dumneavoastră injector este realizat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosinţă NovoFine sau NovoTwist, cu o lungime de până la 8 mm şi un calibru minim de 32 G.  Acele nu sunt incluse în ambalaj.  W5 **Informaţii importante**  Acordaţi o atenţie deosebită acestor instrucţiuni, deoarece sunt importante în vederea unei utilizări sigure a stiloului dumneavoastră injector. |  |
|  | |
| **1 Pregătiţi stiloul injector cu un ac nou**  • **Verificaţi numele şi eticheta colorată** a stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conţine Saxenda. Acest aspect este important în special în cazul în care luaţi mai multe tipuri de medicamente injectabile. Utilizarea unui medicament incorect vă poate afecta sănătatea.  • **Scoateţi capacul stiloului injector.** | |
| • **Verificaţi dacă soluţia din stiloul injector este limpede** şi incoloră. Priviţi prin vizorul stiloului injector. Dacă soluţia are aspect opalescent, nu folosiţi stiloul injector. | |
| • **Luaţi un ac nou** şi rupeţi folia protectoare din hârtie. | |
| • **Asigurați-vă că atașați acul în mod corect.**  • **Împingeţi acul direct în stiloul injector.**  • **Rotiţi acul până când acesta este bine fixat.** | |
| • **Acul este acoperit cu două capace. Trebuie să îndepărtați ambele capace.** Dacă uitați să îndepărtați ambele capace, **nu** veți injecta **nicio** cantitate de soluție.  • **Scoateţi capacul exterior al acului şi păstraţi-l deoparte.** Veţi avea nevoie de acest capac după injectare, pentru a scoate în siguranţă acul din stiloul injector. | |
| • **Scoateţi prin tragere capacul interior al acului şi aruncaţi-l*.*** Dacă încercaţi să îl puneţi la loc, există riscul de a vă înţepa în mod accidental cu acul*.*  Este posibil ca o picătură de soluţie să apară în vârful acului. Acest lucru este normal, însă este în continuare necesar să verificaţi curgerea dacă utilizaţi un stilou injector nou pentru prima dată.  **Nu ataşaţi un ac nou** la stiloul injector decât atunci când sunteţi pregătit pentru administrarea injecţiei.  W5 **Folosiţi întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare.**  Acest lucru va preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea şi dozarea imprecisă.   * **Nu folosiţi niciodată un ac îndoit sau deteriorat.** | |
| **2 Verificaţi curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou**  • Dacă utilizați deja stiloul injector (pen-ul), continuaţi cu pasul 3, „Selectarea dozei”. Verificați curgerea numai înainte de **prima injecție cu fiecare stilou injector (pen) nou.**  • Răsuciţi selectorul de doză **până când contorul de doze indică simbolul de verificare a curgerii** () imediat după zero „0”.  Asigurați-vă că simbolul de verificare a curgerii se aliniază cu indicatorul de doză. | |
| • Ţineţi stiloul injector (pen-ul) cu acul îndreptat în sus.  **Apăsaţi şi menţineţi apăsat butonul de dozare** până când contorul de doze revine la valoarea 0. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză.  Ar trebui ca o picătură de soluţie să apară în vârful acului.  O picătură mică poate rămâne în vârful acului, însă aceasta nu se va injecta.  **Dacă nu apare nicio picătură,** repetați pasul 2 „Verificaţi curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou” de până la 6 ori. Dacă tot nu apare nicio picătură, schimbaţi acul şi repetaţi pasul 2 „Verificaţi curgerea înainte de utilizarea fiecărui stilou injector (pen) nou” încă o dată.  **Dacă totuşi nu apare o picătură,** aruncaţi la deşeuri stiloul injector şi folosiţi unul nou.  W5 **Întotdeauna trebuie să vă asiguraţi că apare o picătură** în vârful acului înainte să utilizaţi un stilou injector nou pentru prima dată. În acest fel vă asiguraţi că soluţia curge.  Dacă nu apare nicio picătură, **nu veţi putea** injecta nicio cantitate de medicament, chiar dacă este posibilă mişcarea contorului de doze. **Acest lucru poate indica un ac blocat sau deteriorat.**  Dacă nu verificaţi curgerea înainte de prima injectare cu fiecare stilou injector nou, este posibil să nu vă administraţi doza prescrisă şi să nu beneficiaţi de efectul dorit al Saxenda. | |
| **3 Selectarea dozei**  • **Răsuciţi selectorul de doză până când contorul de doze indică doza dumneavoastră (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg sau 3,0 mg).**  Dacă selectaţi o doză incorectă, puteţi roti selectorul de doză înainte sau înapoi pentru a selecta doza corectă.  Stiloul injector poate administra maximum 3,0 mg.  Selectorul de doză schimbă doza. Numai contorul de doze şi indicatorul de doză vor arăta câte mg selectaţi per doză.  Puteţi selecta până la 3,0 mg per doză. Când stiloul dumneavoastră injector conţine mai puţin de 3,0 mg, contorul de doze se opreşte înainte de a indica 3,0.  Selectorul de doză emite diferit clicurile atunci când este rotit înainte, înapoi sau dincolo de numărul de mg rămase. Nu număraţi clicurile emise de stiloul injector.  W5 **Folosiţi întotdeauna contorul de doze şi indicatorul de doză pentru a vedea câte mg aţi selectat înainte de a injecta acest medicament.**  Nu număraţi clicurile emise de stiloul injector.  Nu utilizaţi scala de pe stiloul injector. Aceasta nu indică decât cu aproximaţie cantitatea de soluţie rămasă în stiloul injector.  **Cu selectorul de doză nu trebuie selectate decât doze de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg sau 3,0 mg.** Pentru a vă asigura că administraţi doza corectă, doza selectată trebuie să se alinieze exact cu indicatorul de doză. | |
| **Care este cantitatea de soluţie rămasă?**  • **Scala de pe stiloul injector** vă indică **cu aproximaţie** cantitatea de soluţie rămasă în stiloul injector. | |
| • **Pentru a vedea exact cantitatea de soluţie rămasă**, folosiţi contorul de doze:  Rotiţi selectorul de doză până când **contorul de doze se opreşte**.  Dacă acesta indică valoarea 3,0, **cel puţin 3,0 mg** există în stiloul injector. În cazul în care **contorul de doze se opreşte înainte de 3,0 mg,** nu a mai rămas suficientă soluţie pentru a vă administra o doză completă de 3,0 mg.  **Dacă aveţi nevoie de mai mult medicament faţă de cantitatea rămasă în stiloul injector**  Doar în cazul în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă instruieşte sau vă sfătuieşte să faceţi acest lucru, puteţi diviza doza între stiloul de injectare curent şi unul nou. Folosiţi un calculator pentru a planifica dozele, aşa cum aţi fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.  W5 **Acordaţi o atenţie deosebită pentru a realiza un calcul corect.**  Dacă nu sunteţi sigur cum să divizaţi doza între două stilouri injectoare, selectaţi şi injectaţi doza de care aveţi nevoie cu un stilou injector nou. | |
| **4 Injectaţi doza**  • **Introduceţi acul în piele** aşa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.  • **Asiguraţi-vă că puteţi vedea contorul de doze.** Nu acoperiţi contorul de doze cu degetele. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării. | |
| • **Apăsaţi şi menţineţi apăsat butonul de dozare. Urmăriți contorul de doze până când acesta revine la 0 (zero).** Cifra 0 (zero) trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză. Apoi este posibil să auziţi sau să simţiţi un clic.  • **Continuați să** **țineți apăsat butonul de dozare, menținând acul în** **piele.** | |
| • **Număraţi rar până la 6 în timp ce mențineți apăsat butonul de dozare.**  • Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeţi un flux de soluţie care curge prin vârful acului. În acest caz, nu se va administra întreaga doză. | |
| • **Scoateţi acul din piele.** Puteți apoi elibera butonul de dozare.  Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsaţi uşor. Nu frecaţi zona respectivă.  Este posibil să vedeţi o picătură de soluţie în vârful acului după injectare. Acest lucru este normal şi nu influenţează doza pe care tocmai aţi administrat-o.  W5 **Monitorizaţi întotdeauna contorul de doze pentru a şti câte mg injectaţi.** Menţineţi apăsat butonul de dozare până când contorul de doze indică valoarea 0.  **Cum se poate identifica un ac blocat sau deteriorat?**  • Dacă valoarea 0 nu apare pe contorul de dozare după apăsarea continuă a  butonului de dozare, este posibil ca acul pe care îl utilizaţi să fie blocat  sau deteriorat.  • În acest caz – **nu** aţi primit **nicio cantitate** de medicament – chiar dacă contorul de doze s-a deplasat de la doza iniţială pe care aţi setat- o.  **Cum se poate manevra un ac blocat?**  Schimbaţi acul conform descrierii de la pasul 5 „După injectare” şi repetaţi toţi paşii începând cu pasul 1 „Pregătiţi stiloul injector cu un ac nou”. Asiguraţi-vă că aţi selectat întreaga doză de care aveţi nevoie.  **Nu atingeţi niciodată contorul de doze pe parcursul injectării.** Acest lucru poate duce la întreruperea injectării. | |
| **5 După injectare**  • **Aruncați întotdeauna acul după fiecare injecție pentru a asigura** administrea **corespunzătoare** a injecției următoare și pentru a preveni blocarea acelor.  • Dacă acul este blocat, **nu** veți injecta **nicio** cantitate de medicament.  • **Direcţionaţi vârful acului în capacul exterior al acului** pe o suprafaţă plană, fără să atingeţi acul sau capacul exterior al acului. | |
| • După ce acul este acoperit, **împingeţi cu atenţie capacul exterior pentru a-l fixa complet.**  • **Deşurubaţi acul** şi, cu atenţie, aruncaţi-l la deşeuri, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacistul sau autoritățile locale. | |
| • **Acoperiți** stiloul injector cu capacul după fiecare utilizare pentru a proteja soluţia de lumină.  **Aruncaţi întotdeauna acul la deşeuri după fiecare injecţie** pentru a asigura injectări corespunzătoare şi a evita blocarea acelor. Dacă acul este blocat, **nu veţi putea** injecta nicio cantitate de medicament.  Când stiloul injector este gol, aruncaţi-l **fără** ac, aşa cum aţi fost instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacistul sau autorităţile locale.  W5 **Nu încercaţi niciodată să montaţi la loc capacul interior al acului.** Există riscul de a vă înţepa cu acul.  W5 **Scoateţi întotdeauna acul din stiloul injector după fiecare injectare.**  Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluţie şi dozarea imprecisă. | |
| W5 **Alte informaţii importante**  • **Nu păstraţi** stiloul injector şi acele **la vederea și îndemâna altor persoane**, în special a copiilor.  • **Nu împrumutaţi** stiloul injector sau acele altei persoane.  • Personalul de asistență **trebuie să fie foarte atent atunci când manipulează ace utilizate** – pentru a preveni rănirea prin înţepare sau infectarea încrucişată. | |
| **Îngrijirea stiloului injector**  • **Nu lăsaţi stiloul injector în maşină** sau în alt loc în care poate fi expus unor temperaturi prea scăzute sau prea ridicate.  • **Nu injectaţi Saxenda dacă a fost congelat.** Dacă faceţi acest lucru, este posibil să nu beneficiaţi de efectul dorit al acestui medicament.  • **Nu expuneţi stiloul injector la praf, murdărie sau lichide.**  • **Nu udaţi, spălaţi sau ungeţi stiloul injector. Acesta poate fi curăţat** cu o cârpă umezită într-un detergent blând.  • **Nu scăpaţi stiloul injector din mână** şi nu îl loviţi de suprafeţe dure. Dacă scăpaţi stiloul injector **din mână** sau suspectaţi că există o problemă, ataşaţi un ac nou şi verificaţi curgerea soluţiei înainte de injectare.  • **Nu încercaţi să reumpleţi stiloul injector.** După ce acesta se goleşte, trebuie aruncat.  • **Nu încercaţi să reparaţi** sau să dezmembraţi stiloul injector. | |