

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saxenda 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 6 mg liraglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia 3 ml:ssa.

* Ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai melkein väritön, isotoninen liuos, pH = 8,15.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Saxenda on tarkoitettu painon hallinnan avuksi vähäenergiaisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden lisäämisen rinnalla aikuisille potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on lähtötilanteessa

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (lihavuus) tai
- ≥ 27 –alle 30 kg/m^2 (ylipaino), kun potilaalla on lisäksi vähintään yksi painoon liittyvä sairaus, kuten dysglykemia (diabeteksen esiaste tai tyypin 2 diabetes mellitus), kohonnut verenpaine, dyslipidemia tai obstruktiivinen uniapnea.

Saxenda-hoito on lopetettava 12 viikon jälkeen 3,0 mg:n vuorokausiannoksella, jos potilaan paino ei ole laskenut vähintään 5 % lähtöpainosta.

Nuoret (≥ 12 -vuotiaat)

Saxenda-valmistetta voidaan käyttää painon hallinnan apuna terveellisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden lisäämisen rinnalla nuorille, vähintään 12-vuotiaille potilaille, jotka täyttävät seuraavat ehdot:

- lihavuus (BMI, joka vastaa kansainvälisten raja-arvojen mukaan vähintään aikuisten painoindeksiä 30 kg/m^2)* ja
- paino yli 60 kg.

Saxenda-hoito on lopetettava ja arvioitava uudelleen, jos potilaan BMI tai BMI z -arvo ei ole pienentynyt vähintään 4 %, kun potilas on käyttänyt 12 viikon ajan 3,0 mg:n vuorokausiannosta tai suurinta siedettyä annosta.

*IOTF:n (International Obesity Task Force) määrittelemät lihavuuden BMI-raja-arvot sukupuolen mukaan 12–18-vuotiaille (ks. taulukko 1):

Taulukko 1 IOTF:n määrittelemät lihavuuden BMI-raja-arvot sukupuolen mukaan 12–18-vuotiaille

Ikä (vuotta)	BMI, joka vastaa kansainvälisten raja-arvojen mukaan aikuisten BMI:tä 30 kg/m ² .	
	Pojat	Tytöt
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 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aloitusannos on 0,6 mg kerran vuorokaudessa. Annosta pitää nostaa 3,0 mg:aan kerran vuorokaudessa 0,6 mg:n lisäyksi vähintään yhden viikon välein gastrointestinaalisen siedettävyyden parantamiseksi (ks. taulukko 2). Jos annoksen suurentamista seuraavaan annosaskelmaan ei siedetä kahtena peräkkäisenä viikkona, tulee harkita hoidon keskeyttämistä. Yli 3,0 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella.

Taulukko 2 Annoskoon suurentamisaikataulu

	Annos	Viikot
Annoskoon suurentaminen 4 viikkoa	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Ylläpitoannos	3,0 mg	

Nuoret (≥ 12-vuotiaat)

Vähintään 12- ja alle 18-vuotiaille nuorilla on noudatettava samaa annoskoon suurentamisaikataulua kuin aikuisilla (ks. taulukko 2). Annosta suurennetaan 3,0 mg:aan (ylläpitoannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen asti. Yli 3,0 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella.

Unohtunut annos

Jos annos on jäänyt väliin ja sen tavallisesta pistoajasta on enintään 12 tuntia, potilaan pitää ottaa annos mahdollisimman pian. Jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia aikaa, potilaan ei pidä ottaa väliin jäänyttä annosta, vaan jatkaa kerran vuorokaudessa otettavaa hoitoa seuraavasta suunnitellusta annoksesta. Väliin jääneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa ylimääräistä tai isompaa annosta.

Tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavat potilaat

Saxenda-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti toisen GLP-1-reseptoriagonistin kanssa.

Kun Saxenda-hoito aloitetaan, on harkittava samanaikaisesti annettavan insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeen (esimerkiksi sulfonyyliurea) annoksen pienentämistä hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeen annoksen säätämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella. 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, eikä käyttöä näille potilaille suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Saxenda-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), loppuvaiheen munuaissairaus mukaan luettuna (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätämistä ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Saxenda-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja sen käytössä pitää noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen vähintään 12-vuotiailla nuorilla. Saxenda-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Saxenda annetaan vain ihonalaisena pistoksena. Sitä ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Saxenda annetaan kerran vuorokaudessa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, aterioista riippumatta. Se pistetään vatsaan, reiteen tai olkavarteen. Pistoskohtaa ja -ajoitusta voidaan muuttaa ilman, että annosta tarvitsee säätää. On kuitenkin suositeltavaa pistää Saxenda suunnilleen samaan aikaan päivästä, kun sopivin aika on valittu.

Lisätietoja annostuksesta on kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys liraglutidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta, ja sen vuoksi liraglutidia ei suositella käytettäväksi näille potilaille.

Erityisryhmät

Liraglutidin turvallisuutta ja tehoa painon hallinnassa ei ole varmistettu:

- 75-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille,
- potilaille, jotka käyttävät muita painonhallintavalmisteita,
- potilaille, joiden lihavuus on sekundääristä, liittyen endokrinologisiin häiriöihin tai syömishäiriöihin tai sellaiseen lääkehoitoon, joka voi aiheuttaa painon nousua,
- vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille,
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Käyttöä näille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Liraglutidin käyttöä painonhallinnassa ei tutkittu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, joten sitä pitää käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai diabeettinen gastropareesi, on niukasti kokemusta. Liraglutidia ei suositella näille potilaille, koska sen käyttöön liittyy ohimeneviä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille tulee kertoa akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, liraglutidilääkitys tulee keskeyttää. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, liraglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen.

Sappikivitauti ja sappirakkotulehdus

Painonhallintaan liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että sappikivitautia ja sappirakkotulehdusta esiintyi enemmän liraglutidilla hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saavilla potilailla. Merkittävä painonlasku voi suurentaa sappikivitaudin ja sen myötä sappirakkotulehduksen riskiä, mutta tämä selittää liraglutidin käyttöön liittyneen suuremman sairastuneiden määrän vain osittain. Sappikivitauti ja sappirakkotulehdus voivat johtaa sairaalahoidon tarpeeseen ja sappirakon poistoon. Potilaille tulee kertoa sappikivitaudille ja sappirakkotulehdukselle tyypillisistä oireista.

Kilpirauhassairaus

Tyypin 2 diabetesta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu esiintyneen kilpirauhaseen kohdistuvia haittatapahtumia kuten struunaa erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kilpirauhassairaus. Liraglutidia pitää sen vuoksi käyttää varoen potilaille, joilla on kilpirauhassairaus.

Sydämen syke

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin sydämen sykkeen nopeutuminen liraglutidin käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Sykettä pitää seurata säännöllisin väliajoin tavallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. Potilaille tulee kertoa nopeutuneen sydämen sykkeen oireista (sydämentykytys tai nopea syke levossa). Jos potilaalla on nopeutunut sydämen leposyke ja se on kliinisesti merkitsevää ja pitkittynyttä, liraglutidihoito on keskeytettävä.

Kuivuminen

GLP-1-reseptoriagonistilla hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen merkkejä ja oireita kuivumisesta, mukaan lukien munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Liraglutidilla hoidettaville potilaille tulee kertoa mahdollisesta kuivumisriskistä, joka liittyy ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin, ja heitä pitää ohjeistaa ryhtymään varotoimiin nestevajauksen estämiseksi.

Hypoglykemia tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla

Tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, jotka saavat liraglutidia yhdessä insuliinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski. Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää insuliini- ja/tai sulfonyyliurea-annosta pienentämällä.

Pediatriset potilaat

Liraglutidihoitoa saaneilla nuorilla (≥ 12 -vuotiailla) on ilmoitettu kliinisesti merkittäviä hypoglykemia tapahtumia. Potilaille on kerrottava hypoglykemian tyypillisistä oireista ja oikeista toimintatavoista.

Hyperglykemia diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, jotka saavat insuliinihoitoa

Saxenda-valmistetta ei saa käyttää insuliinin korvikkeena diabetes mellitusta sairastaville potilaille. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Saxenda sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on olennaisesti ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten mukaan liraglutidilla on hyvin vähäinen potentiaali aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden sytokromi P450 -entsyymien (CYP) välityksellä metaboloituvien ja plasmaproteiinien sitoutumiseen vaikuttavien aineiden kanssa.

Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu kliinisesti merkitsevää imeytymisviivettä, ja sen vuoksi annoksen säätämistä ei tarvita.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty 1,8 mg:lla liraglutidia. Vaikutus mahan tyhjenemisnopeuteen oli samanlainen 1,8 mg:lla ja 3,0 mg:lla liraglutidia (parasetamolin $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Vain harva liraglutidilla hoidettu potilas raportoi vähintään yhdestä vaikeasta ripulijaksosta. Ripuli voi vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois varfariinin ja muiden sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka liukenevat heikosti tai joilla on kapea terapeutinen indeksi. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin liraglutidihoitoa alussa.

Parasetamoli (asetaminofeeni)

Liraglutidi ei muuttanut parasetamolin kokonaisaltistusta 1 000 mg:n parasetamolikerta-annoksen jälkeen. Parasetamolin C_{max} pieneni 31 % ja mediaani- t_{max} viivästyi enintään 15 minuuttia. Samanaikaisesti käytettävän parasetamolin annosta ei tarvitse muuttaa.

Atorvastatiini

Liraglutidi ei muuttanut atorvastatiinin kokonaisaltistusta 40 mg:n atorvastatiinikerta-annoksen jälkeen. Tämän vuoksi atorvastatiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan liraglutidin kanssa. Atorvastatiinin C_{max} pieneni 38 % ja mediaani- t_{max} viivästyi 1 tunnista 3 tuntiin, kun atorvastatiinia annettiin yhdessä liraglutidin kanssa.

Griseofulviini

Liraglutidi ei muuttanut griseofulviinin kokonaisaltistusta 500 mg:n griseofulviinikerta-annoksen jälkeen. Griseofulviinin C_{max} suureni 37 %, mediaani- t_{max} ei muuttunut. Griseofulviinin ja muiden heikosti liukenevien ja solukalvoja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

Digoksiini

Liraglutidin anto 1 mg:n digoksiinikerta-annoksen kanssa johti digoksiinin AUC-arvon pienentymiseen 16 %:lla; C_{max} pieneni 31 %. Digoksiinin mediaani- t_{max} viivästyi 1 tunnista 1,5 tuntiin. Näiden tulosten perusteella digoksiinin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lisinopriili

Liraglutidin anto 20 mg:n lisinopriilikerta-annoksen kanssa johti lisinopriilin AUC-arvon pienentymiseen 15 %:lla; C_{max} pieneni 27 %. Liraglutidi viivästytti lisinopriilin mediaani- t_{max} :ia 6 tunnista 8 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin annosta ei tarvitse muuttaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Liraglutidi pienensi etinyyliestradiolin C_{max} -arvoa 12 % ja levonorgestreelin C_{max} -arvoa 13 % ehkäisyvalmisteiden kerta-annoksen jälkeen. Liraglutidi viivästytti kummankin aineen t_{max} -aikaa 1,5 tuntia. Liraglutidilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä myöskään levonorgestreelin kokonaisaltistukseen. Liraglutidin samanaikaisen käytön ei siis odoteta vaikuttavan ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Liraglutidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Liraglutidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, liraglutidihoito on lopetettava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö liraglutidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa liraglutidin ja sitä rakenteellisesti muistuttavien metaboliittien siirtyminen rintamaitoon on ollut vähäistä. Imeväisikäisillä rotanpoikasilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa on todettu hoitoon liittyvää neonataalivaiheen kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Kokemuksen puutteen vuoksi Saxenda-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Lukuun ottamatta hienoista vähenemistä elävien sikiöiden lukumäärässä, eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saxenda-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Saxenda-hoidon aikana saattaa kuitenkin ilmetä huimausta, lähinnä ensimmäisten 3 kuukauden aikana. Jos huimausta ilmenee, ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Saxenda-valmisteen turvallisuutta arvioitiin viidessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 5 813 ylipainoista tai lihavaa aikuispotilasta, joilla oli vähintään yksi painoon liittyvä lisäsairaus. Kaiken kaikkiaan ruoansulatuskanavan reaktiot olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia Saxenda-hoidon aikana (67,9 %) (ks. kohta "Valittujen haittavaikutusten kuvaus").

Taulukoitu haittavaikutuslista

Taulukossa 3 luetellaan aikuisilla raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluettelon ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 3 Aikuisilla raportoidut haittavaikutukset

MedDRA:n elinjärjestelmäluettelo	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypoglykemia*	Kuivuminen	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus**		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Dysgeusia		
Sydän			Takykardia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Ummetus	Suun kuivuminen Dyspepsia Mahatulehdus Gastroesofageaalinen refluksitauti Ylävatsan kivut Ilmavaivat Röyhtäily Vatsan turvotus	Haimatulehdus** * Viivästynyt mahan tyhjeneminen****	
Maksa ja sappi		Sappikivitauti***	Sappirakkotulehdus***	
Iho ja ihonalainen kudos			Urtikaria	
Munuaiset ja virtsatie				Akuutti munuaisten vajaatoiminta Munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktiot Heikotus Uupumus	Huonovointisuus	
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo Suurentunut amylaasiarvo		

*Hypoglykemiaa (perustuen potilaiden itse raportoimiin oireisiin, joita ei ole vahvistettu

verengluukoosimittauksilla) raportoitiin esiintyneen potilailla, joilla ei ollut tyypin 2 diabetes mellitusta ja joita hoidettiin Saxenda-valmisteella yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa. Katso lisätietoja kohdasta ”Valittujen haittavaikutusten kuvaus”.

** Unettomuutta esiintyi lähinnä hoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana.

*** Ks. kohta 4.4.

**** Kontrolloiduista faasin 2, 3a ja 3b kliinisistä tutkimuksista.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

Hypoglykemia potilailla, jotka eivät sairasta tyypin 2 diabetes mellitusta

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui ylipainoisia tai lihavia potilaita, joilla ei ollut tyypin 2 diabetes mellitusta ja joita hoidettiin Saxenda-valmisteella yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa, ei raportoitu vaikeita hypoglykemia tapahtumia (joissa potilas olisi tarvinnut ulkopuolista apua). 1,6 % Saxenda-valmisteella hoidetuista potilaista ja 1,1 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi hypoglykemian oireista. Näitä tapahtumia ei kuitenkaan varmistettu verengluukoosimittauksilla. Suurin osa tapahtumista oli lieviä.

Hypoglykemia tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui ylipainoisia tai lihavia potilaita, jotka sairastivat tyypin 2 diabetes mellitusta ja joita hoidettiin Saxenda-valmisteella yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa, 0,7 % Saxenda-valmisteella hoidetuista potilaista raportoi vaikeaa hypoglykemiaa (jossa potilas tarvitsi ulkopuolista apua) ja sitä raportoitiin esiintyneen vain potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti sulfonyyliurealla. Lisäksi tästä potilasjoukosta 43,6 % Saxenda-valmisteella hoidetuista potilaista ja 27,3 % lumelääkettä saavista potilaista raportoi varmistetuista oireellisista hypoglykemioista. Potilasjoukossa, jota ei hoidettu samanaikaisesti sulfonyyliurealla, 15,7 % Saxenda-valmisteella hoidetuista potilaista ja 7,6 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista raportoi varmistettuja oireellisia hypoglykemia tapahtumia (määritetty plasman glukoosipitoisuus $\leq 3,9$ mmol/l, mihin liittyi oireita).

Hypoglykemia tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, joita hoidetaan insuliinilla

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui ylipainoisia tai lihavia potilaita, jotka sairastivat tyypin 2 diabetes mellitusta ja joita hoidettiin insuliinilla ja liraglutidin 3,0 mg:n vuorokausiannoksella yhdessä ruokavalion ja liikunnan sekä enintään kahden peroraalisen diabeteslääkkeen kanssa, liraglutidin 3,0 mg:n vuorokausiannoksella hoidetuista potilaista 1,5 % raportoi vaikeaa hypoglykemiaa (jossa potilas tarvitsi ulkopuolista apua). Tutkimuksessa liraglutidin 3,0 mg:n vuorokausiannoksella hoidetuista potilaista 47,2 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 51,8 % raportoi vahvistettuja oireellisia hypoglykemioita (määritetty plasman glukoosipitoisuus $\leq 3,9$ mmol/l, mihin liittyi oireita). Potilasjoukossa, jota hoidettiin samanaikaisesti sulfonyyliurealla, liraglutidin 3,0 mg:n vuorokausiannoksella hoidetuista potilaista 60,9 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 60,0 % raportoi vahvistettuja oireellisia hypoglykemia tapahtumia.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Useimmat ruoansulatuselimistön tapahtumista olivat lieviä tai keskivaikeita sekä ohimeneviä ja suurin osa ei johtanut hoidon keskeyttämiseen. Reaktioita esiintyi tavallisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana, ja ne vähenivät muutaman päivän tai muutaman viikon aikana hoitoa jatkettaessa.

65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla Saxenda voi lisätä ruoansulatuselimistön häiriöitä.

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min) voi olla enemmän ruoansulatuselimistön häiriöitä, kun heitä hoidetaan Saxenda-valmisteella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

GLP-1-reseptoriagonisteilla hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Suurin osa näistä raportoiduista tapahtumista esiintyi potilailla, joilla oli ollut pahoinvointia, oksentelua tai ripulia, joka johti vähentyneeseen nestetilavuuteen (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot

Harvoja anafylaktisia reaktioita, joissa on oireina esim. matalaa verenpainetta, sydämentykytystä, hengenahdistusta ja turvotusta, on raportoitu liraglutidin kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. Anafylaktiset reaktiot voivat olla mahdollisesti hengenvaarallisia. Jos epäillään anafylaktista reaktiota, liraglutidihoito pitää lopettaa eikä sitä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.3).

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita on raportoitu esiintyneen Saxenda-valmisteella hoidetuilla potilailla. Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja suurin osa hävisi hoitoa jatkettaessa.

Takykardia

Kliinisissä tutkimuksissa takykardiaa raportoitiin 0,6 %:lla Saxenda-valmisteella hoidetuista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai keskivaikeita. Tapahtumat olivat yksittäisiä ja suurin osa hävisi Saxenda-hoitoa jatkettaessa.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 12- ja alle 18-vuotiaita lihavia nuoria, 125 potilasta sai Saxenda-valmistetta 56 viikon ajan.

Lihavilla nuorilla havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisilla. Oksentelua esiintyi nuorilla kaksi kertaa suuremmalla esiintymistiheydellä kuin aikuisilla.

Vähintään yhdestä kliinisesti merkittävästä hypoglykemiatapahtumasta ilmoittaneiden potilaiden prosenttiosuus oli liraglutidiryhmässä suurempi (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0,8 %). Tutkimuksessa ei esiintynyt vaikeita hypoglykemiatapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja liraglutidin kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä on raportoitu yliannostuksia aina 72 mg:aan saakka (24-kertainen määrä painonhallintaan suositeltuun annokseen nähden). Raportoituja tapahtumia olivat voimakas pahoinvointi, voimakas oksentelu ja vakava hypoglykemia.

Yliannostustapauksissa tulee aloittaa asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella. Potilasta on tarkkailtava kuivumisen kliinisten merkkien varalta, ja verensokeria on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit.

ATC-koodi: A10BJ02

Vaikutusmekanismi

Liraglutidi on asyloitu ihmisen glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, jonka aminohappojärjestys on 97 %:sesti homologinen ihmisen endogeenisen GLP-1:n kanssa. Liraglutidi sitoutuu GLP-1-reseptoreihin (GLP-1R) ja aktivoi niitä.

GLP-1 on fysiologinen ruokahalun ja ravinnonoton säätelijä, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta täysin. Eläinkokeissa liraglutidi, perifeerisesti annettuna, kulkeutui tiettyihin aivojen alueisiin, jotka osallistuvat ruokahalun säätelyyn. Liraglutidi lisäsi GLP-1R:n spesifin aktivoinnin kautta kylläisyyttä ja vähensi nälkäsignaaleja, mikä johti painon laskuun.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät myös tietyissä kohdissa sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Ateroskleroosia tutkivissa hiirimalleissa liraglutidi ehkäisi aorttialan etenemistä ja vähensi plakin tulehdusta. Lisäksi liraglutidilla oli hyödyllinen vaikutus plasman lipideihin. Liraglutidi ei vähentänyt plakin kokoa jo muodostuneissa plakeissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Liraglutidi laskee ihmisen painoa pääasiassa vähentämällä rasvan määrää siten, että viskeraalinen rasva vähenee enemmän suhteessa ihonalaiseen rasvaan. Liraglutidi säätelee ruokahalua lisäämällä täysinäisyyden ja kylläisyyden tunnetta samalla, kun se vähentää näläntunnetta ja ruokahalua, mikä johtaa vähentyneeseen ravinnonottoon. Liraglutidi ei lisää energiankulutusta lumelääkkeeseen verrattuna.

Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja vähentää glukagonin eritystä glukoosista riippuvaisesti, mikä johtaa paasto- ja aterianjälkeisen glukoosin laskuun. Glukoosipitoisuutta alentava vaikutus on selvempi diabeteksen esiastetta ja diabetesta sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden veren glukoosipitoisuus on normaali. Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että liraglutidi parantaa ja ylläpitää beetasolujen toimintaa, kun mittareina on käytetty HOMA-B-määritystä (beetasolutoiminnan homeostaasimallimääritys) ja proinsuliini-insuliini-suhdetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Liraglutidin tehoa ja turvallisuutta painonhallinnassa, jossa hoitokeinoina käytettiin lisäksi nautitun energiamäärän vähentämistä ja liikunnan lisäämistä, tutkittiin neljässä faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 5 358 aikuispotilasta.

- **Tutkimus 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Yhteensä 3 731 lihavaa (BMI ≥ 30 kg/m²) tai ylipainoista (BMI ≥ 27 kg/m²) potilasta, joilla oli dyslipidemia ja/tai kohonnut verenpaine, ositettiin seulontahetkellä olleen diabeteksen esiasteen tilan ja lähtötilanteen BMI:n (≥ 30 kg/m² tai < 30 kg/m²) mukaan. Kaikki 3 731 potilasta satunnaistettiin 56 viikon hoitoon ja 2 254 potilasta, joilla oli valikointihetkellä diabeteksen esiaste, satunnaistettiin 160 viikon hoitoon. Molempia hoitajaksoja seurasi 12 viikon lääkkeetön tai lumelääke-seurantajakso. Kaikilla potilailla oli taustahoitona elämäntapamuutos vähäenergisestä ruokavalion ja liikuntaohjauksen muodossa. Tutkimus 1:n 56 viikon osiossa arvioitiin painonlaskua kaikilla 3 731 satunnaistetulla potilaalla (2 590 potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun). Tutkimus 1:n 160 viikon osuudessa arvioitiin aikaa tyypin 2 diabeteksen puhkeamiseen 2 254 satunnaistetulla potilaalla, joilla oli diabeteksen esiaste (1 128 potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun).
- **Tutkimus 2 (SCALE Diabetes - 1922):** 56 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 846 satunnaistetun (628 potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun), lihavan ja ylipainoisen potilaan painonlaskua, kun potilailla oli riittämättömästi kontrolloitu tyypin 2 diabetes mellitus (HbA_{1c} välillä 7–10 %). Aiempi hoito tutkimuksen lähtötilanteessa oli joko pelkkä ruokavalio ja liikunta, metformiini,

sulfonyyliurea tai glitatsoni ainoana vaikuttavana aineena tai minkä tahansa edellä mainittujen yhdistelmä.

- **Tutkimus 3 (SCALE Sleep Apnoea - 3970):** 32 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 359 satunnaistetun (276 potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun), liHAVAN potilaan uniapnean vaikeutta ja painonlaskua, kun potilailla oli keskivaikea tai vaikea obstruktiivinen uniapnea.
- **Tutkimus 4 (SCALE Maintenance - 1923):** 56 viikon tutkimus, jossa arvioitiin 422 satunnaistetun (305 potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun), liHAVAN ja ylipainoisen potilaan painonhallintaa ja painonlaskua, kun potilailla oli kohonnut verenpaine tai dyslipidemia aiemman, vähäenergisellä ruokavaliolla saavutetun vähintään 5 %:n painonlaskun jälkeen.

Paino

Kaikissa tutkituissa ryhmissä liraglutidilla saavutettiin suurempi lihaviEN/ylipainoisten potilaidEN painonlasku kuin lumelääkkeellä. Tutkimusten kaikissa ryhmissä suurempi osa potilaista saavutti ≥ 5 %:n ja ≥ 10 %:n painonlaskun liraglutidilla kuin lumelääkkeellä (taulukot 4–6). Tutkimus 1:n 160 viikon osuudessa painonlasku tapahtui pääosin ensimmäisenä vuotena ja pysyi koko 160 viikon ajan. Tutkimuksessa 4 suurempi osa potilaista säilytti ennen hoidon aloitusta saavutetun painonlaskun liraglutidin (81,4 %) avulla lumelääkkeeseen (48,9 %) verrattuna. Spesifit tiedot painonlaskusta, vastaajista, ajan vaikutuksesta lääkeaineen aktiivisuuteen ja painonmuutoksen kumulatiivisesta jakaumasta (%) tutkimuksissa 1–4 esitetään taulukoissa 4–8 ja kuvissa 1, 2 ja 3.

Painonlaskuvaste 12 viikon liraglutidihoidon (3,0 mg) jälkeen

Varhaisen hoitovasteEN potilaiksi määriteltiin sellaiset potilaat, jotka saavuttivat ≥ 5 %:n painonlaskun, kun heitä oli hoidettu 12 viikkoa liraglutidin hoitoannoksella (4 viikkoa annoskoon suurentamista ja 12 viikkoa hoitoannosta). Tutkimus 1:n 56 viikon osuudessa 67,5 % saavutti ≥ 5 %:n painonlaskun 12 viikon jälkeen. Tutkimuksessa 2 50,4 % saavutti ≥ 5 %:n painonlaskun 12 viikon jälkeen. Kun liraglutidihoitoa jatketaan, 86,2 % näistä varhaisen hoitovasteEN potilaista ennustetaan saavuttavan ≥ 5 %:n painonlaskun ja 51 %:n ennustetaan saavuttavan ≥ 10 %:n painonlaskun 1 vuoden hoidon jälkeen. Yhden vuoden hoidon jälkeen varhaisen hoitovasteEN potilaidEN ennustettu keskimääräinen painonlasku on 11,2 % lähtötilanteEN painosta (9,7 % miehillä ja 11,6 % naisilla). Potilaista, jotka saavuttivat < 5 %:n painonlaskun, kun heitä oli hoidettu 12 viikkoa liraglutidin hoitoannoksella, 93,4 % ei saavuttanut ≥ 10 %:n painonlaskua 1 vuoden jälkeen.

Glukoositasapaino

Liraglutidihoito paransi glykeemisiä parametrejä merkittävästi alaryhmissä, joissa potilailla oli normaali veren glukoosipitoisuus, diabeteksen esiaste tai tyypin 2 diabetes mellitus. Tutkimus 1:n 56 viikon osiossa liraglutidilla hoidetut potilaat sairastuivat tyypin 2 diabetes mellitukseen harvemmin verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (0,2 % vs. 1,1 %). Potilaista, joilla oli lähtötilanteessa diabeteksen esiaste, useammalla potilaalla se oli väistynyt verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (69,2 % vs. 32,7 %). Tutkimus 1:n 160 viikon osuudessa ensisijainen päätetapahtuma tehon suhteen oli se osuus potilaista, joilla puhkesi tyypin 2 diabetes mellitus, arvioituna ennen puhkeamista kuluneen ajan mukaan. Viikolla 160, hoidon vielä jatkuessa, 3 %:lla Saxenda-valmisteella hoidetuista ja 11 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista todettiin tyypin 2 diabetes mellitus. Aika ennen tyypin 2 diabetes mellituksen arvioitua puhkeamista oli liraglutidi 3,0 mg:lla hoidetuilla potilailla 2,7 kertaa pidempi (95 % luottamusväli [1.9, 3.9]), ja riskisuhde tyypin 2 diabetes mellituksen kehittymisriskille oli 0,2 liraglutidilla verrattuna lumelääkkeeseen.

Kardiometaboliset riskitekijät

Liraglutidihoito paransi systolista verenpainetta ja vyötärön ympärysmittaa merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (taulukot 4, 5 ja 6).

Apnea-hypopnea-indeksi (AHI)

Liraglutidihoito pienensi obstruktiivisen uniapnean vaikeusastetta merkitsevästi. Tämä arvioitiin AHI-indeksin muutoksena lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 7).

Taulukko 4 Tutkimus 1: Painon, glykemian ja kardiometabolisten parametrien muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 mennessä

	Saxenda (n = 2437)	Lumelääke (n = 1 225)	Saxenda vs. lumelääke		
Paino					
Lähtötaso, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, % (95 % CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, kg (95 % CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
≥5 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
>10 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glykemia ja kardiometaboliset tekijät					
	Lähtö-taso	Muutos	Lähtö-taso	Muutos	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
fP-Gluk, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolinen verenpaine, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolinen verenpaine, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Vyötärön ympärysmitta, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

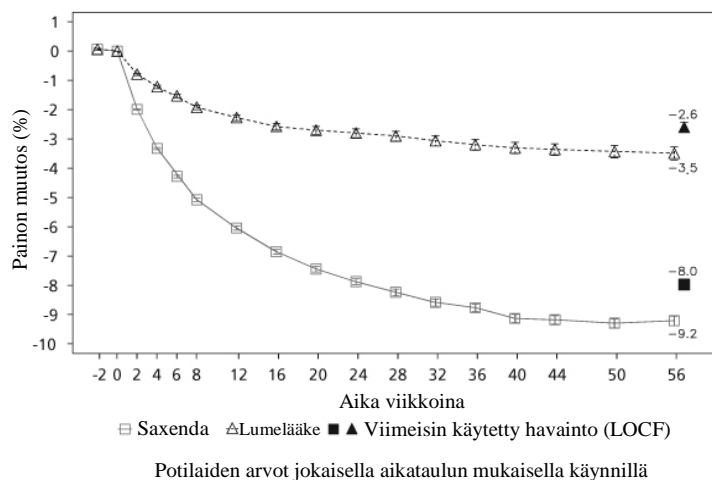
Täydellinen analyysijoukko. Painon, HbA_{1c}:n, glukoosin, verenpaineen ja vyötärön ympärysmittan osalta lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokonstrastit viikkoon 56 ovat arvioituja hoitoevoja. ≥5 %:n / >10 %:n painonlaskun saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat lähtötilanteen jälkeiset arvot imputoitiin käyttämällä LOCF-menetelmää (Last observation carried forward, viimeisin käytetty havainto). * p<0,05. ** p<0,0001. CI = luottamusväli. fP-Gluk = paastoplasman glukoosi. SD = standardipoikkeama.

Taulukko 5 Tutkimus 1: Painon, glykemian ja kardiometabolisten parametrien muutokset lähtötilanteesta viikkoon 160 mennessä

	Saxenda (n = 1472)	Lumelääke (n = 738)	Saxenda vs. lumelääke
Paino			
Lähtötaso, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
Keskimääräinen muutos viikkoon 160 mennessä, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Keskimääräinen muutos viikkoon 160 mennessä, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
≥5 %:n painonlaskun viikkoon 160 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
>10 %:n painonlaskun viikkoon 160 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)

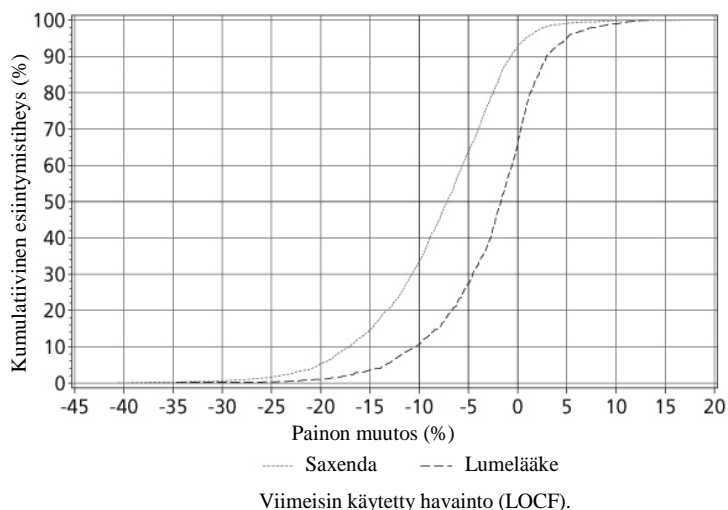
Glykemia ja kardiometaboliset tekijät	Lähtö-taso	Muutos	Lähtö-taso	Muutos	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
fP-Gluk, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolinen verenpaine, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolinen verenpaine, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Vyötärön ympärysmitta, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Täydellinen analyysijoukko. Painon, HbA_{1c}:n, glukoosin, verenpaineen ja vyötärön ympärysmittan osalta lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 160 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokonstrastit viikkona 160 ovat arvioituja hoitieroja. $\geq 5\%:n / >10\%:n$ painonlaskun saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat lähtötilanteen jälkeiset arvot imputoitiin käyttämällä LOCF-menetelmää (Last observation carried forward, viimeisin käytetty havainto). ** $p < 0,0001$. CI = luottamusväli. fP-Gluk = paastoplasman glukoosi. SD = standardipoikkeama.



Potilaiden arvot jokaisella aikataulun mukaisella käynnillä

Kuva 1 Painon muutos (%) lähtötilanteesta tutkimuksen 1 aikana (0–56 viikkoa)



Kuva 2 Painonmuutoksen kumulatiivinen jakauma (%) 56 viikon hoidon jälkeen tutkimuksessa 1

Taulukko 6 Tutkimus 2: Painon, glykemian ja kardiometabolisten parametrien muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 mennessä

	Saxenda (n = 412)	Lumelääke (n = 211)	Saxenda vs. lumelääke
Paino			
Lähtötaso, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-

Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, % (95 % CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, kg (95 % CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)
≥5 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)
>10 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)

Glykemia ja kardiometaboliset tekijät	Lähtötaso	Muutos	Lähtötaso	Muutos	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
fP-Gluk, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolinen verenpaine, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolinen verenpaine, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Vyötärön ympärysmitta, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Täydellinen analyysijoukko. Painon, HbA_{1c}:n, glukoosin, verenpaineen ja vyötärön ympärysmittan osalta lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokonstrastit viikkona 56 ovat arvioituja hoitooeroja. ≥5 %:n / >10 %:n painonlaskun saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat lähtötilanteen jälkeiset arvot imputoitiin käyttämällä LOCF-menetelmää (Last observation carried forward, viimeisin käytetty havainto). * p<0,05. ** p<0,0001. CI = luottamusväli. fP-Gluk = paastoplasman glukoosi. SD = standardipoikkeama.

Taulukko 7 Tutkimus 3: Painon ja apnea-hypopnea-indeksin muutokset lähtötilanteesta viikkoon 32 mennessä

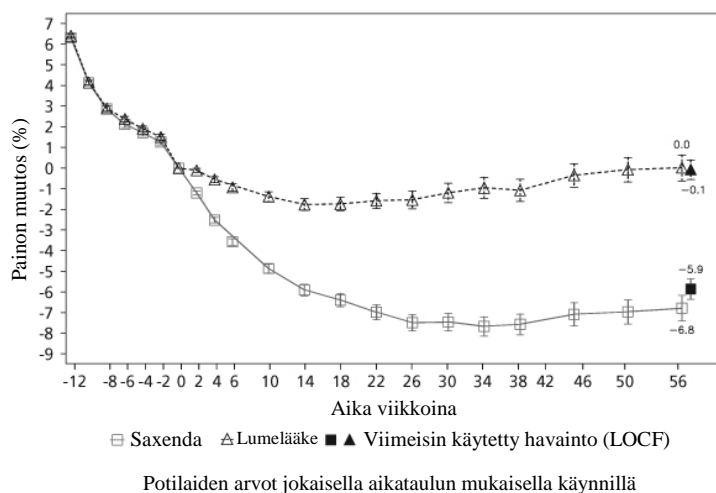
	Saxenda (n = 180)	Lumelääke (n = 179)	Saxenda vs. lumelääke		
Paino					
Lähtötaso, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Keskimääräinen muutos viikkoon 32 mennessä, % (95 % CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Keskimääräinen muutos viikkoon 32 mennessä, kg (95 % CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
≥5 %:n painonlaskun viikkoon 32 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
>10 %:n painonlaskun viikkoon 32 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Lähtötaso	Muutos	Lähtötaso	Muutos	
Apnea-hypopnea-indeksi, tapahtumia/tunti	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Täydellinen analyysijoukko. Lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 32 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokonstrastit viikkona 32 ovat arvioituja hoitooeroja (95 % CI). ≥5 %:n / >10 %:n painonlaskun saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat lähtötilanteen jälkeiset arvot imputoitiin käyttämällä LOCF-menetelmää (Last observation carried forward, viimeisin käytetty havainto). * p<0,05. ** p<0,0001. CI = luottamusväli. SD = standardipoikkeama.

Taulukko 8 Tutkimus 4: Painon muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 mennessä

	Saxenda (n = 207)	Lumelääke (n = 206)	Saxenda vs. lumelääke
Lähtötaso, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, % (95 % CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, kg (95 % CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
≥5 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
>10 %:n painonlaskun viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Täydellinen analyysijoukko. Lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokonstrastit viikkona 56 ovat arvioituja hoitoeroja. ≥5 %:n / >10 %:n painonlaskun saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat lähtötilanteen jälkeiset arvot imputoitiin käyttämällä LOCF-menetelmää (Last observation carried forward, viimeisin käytetty havainto). ** p<0,0001. CI = luottamusväli. SD = standardipoikkeama.



Kuva 3 Painon muutos (%) satunnaistamisesta (viikko 0) tutkimuksen 4 aikana

Ennen viikkoa 0 potilaita hoidettiin vain vähäenergisellä ruokavaliolla ja liikunnalla. Viikolla 0 potilaat satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat joko Saxenda-valmistetta tai lumelääkettä.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä vaikutuksia, joten potilaille voi kehittyä liraglutidivasta-aineita liraglutidihoidon aikana. Kliinisissä tutkimuksissa 2,5 %:lle liraglutidilla hoidetuista potilaista kehittyi liraglutidivasta-aineita. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole todettu heikentävän liraglutidin tehoa.

Sydän- ja verisuonivaikutusten arviointi

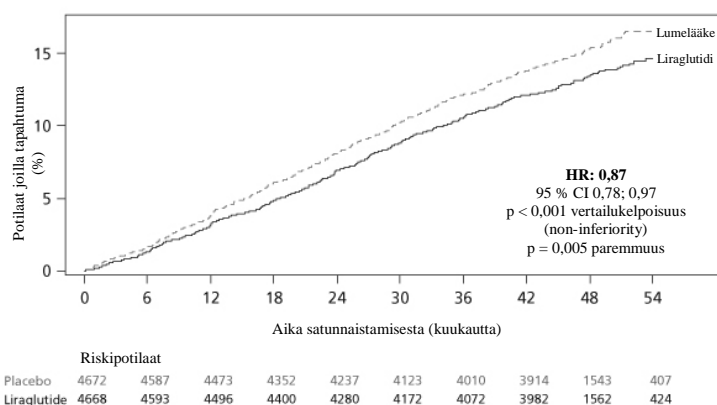
Ulkopuolinen, itsenäinen asiantuntijaryhmä arvioi merkittävät sydän- ja verisuoniperäiset haittavaikutukset (major adverse cardiovascular events, MACE). Sellaisiksi katsottiin ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus sekä sydän- ja verisuoniperäinen kuolema. Kaikkien Saxenda-valmisteen kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa liraglutidilla hoidettujen potilaiden joukossa oli 6 MACE-tapahtumaa ja lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden joukossa 10 MACE-tapahtumaa. Riskisuhde ja 95 % CI on 0,33 [0,12; 0,90] verrattaessa liraglutidia lumelääkkeeseen. Liraglutidin käytön yhteydessä kliinisissä faasin 3 tutkimuksissa on havaittu keskimääräinen sydämen sykkeen nopeutuminen lähtötasosta 2,5 lyönnillä minuutissa (vaihden tutkimuksissa välillä 1,6–3,6 lyöntiä

minuutissa). Sydämen syke saavutti huipputiheydensä noin 6 viikon jälkeen. Sydämen syketaason keskimääräisen nousun pitkäkestoisia kliinisiä vaikutuksia ei ole vahvistettu. Sydämen sykkeen muutos palautui, kun liraglutidihoito lopetettiin (ks. kohta 4.4).

Liraglutidin pitkäaikaiseen sydän- ja verisuonivaikutustutkimukseen (LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results)) osallistui 9 340 potilasta, joiden tyyppi 2 diabetes oli riittämättömässä hoitotasapainossa. Valtaosalla heistä oli todettu sydän- ja verisuonitauti. Potilaat jaettiin satunnaisesti joko joko liraglutidi-ryhmään, jossa päivittäisannos oli enintään 1,8 mg (4 668), tai lumelääkeryhmään (4 672), molemmissa taustalla vakiohoito.

Altistumisen kesto oli 3,5 vuoden ja 5 vuoden välillä. Keski-ikä oli 64 vuotta ja keskimääräinen BMI oli 32,5 kg/m². Keskimääräinen HbA_{1c}-lähtöarvo oli 8,7, mikä on liraglutidia saaneilla potilailla parantunut 3 vuoden jälkeen 1,2 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0,8 %. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen mihin tahansa vakavaan sydän- ja verisuonihaittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus.

Liraglutidi vähensi merkittävästi vakavien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien määrää (ensisijaiset päätetapahtumat, MACE) verrattuna lumelääkkeeseen (liraglutidi 3,41 vs. lumelääke 3,90 sataa potilasvuotta kohden). Riski vähentyi 13 %:lla, HR 0,87 [0,78, 0,97] [95 % CI] (p = 0,005) (ks. kuva 4).



FAS: full analysis set.

Kuva 4 Kaplan Meier -kuvaaja, aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan – FAS-joukko

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Saxenda-valmisteen käytöstä lihavuuden ja Prader-Willin oireyhtymän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 tiedot käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa Saxenda-valmisteen tehoa ja turvallisuutta painon pudottamisessa verrattiin lumelääkkeeseen vähintään 12-vuotiailla lihavilla nuorilla, Saxenda oli (painoindeksin keskihajontapistemäärän [BMI-SDS] perusteella arvioidun) painonlaskun suhteen parempi kuin lumelääke 56 viikon hoidon jälkeen (taulukko 9).

Niiden potilaiden osuus, joilla painoindeksi pieneni vähintään 5 % ja vähintään 10 %, oli suurempi liraglutidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla, ja lisäksi keskimääräinen BMI ja paino pienenevät liraglutidia saaneilla enemmän (taulukko 9). Kun potilaat olivat olleet käyttämättä tutkimuslääkettä 26 viikon seurantajakson ajan, liraglutidia saaneilla potilailla havaittiin painon alkaneen nousta uudelleen verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (taulukko 9).

Taulukko 9 Tutkimus 4180: Painon ja BMI:n muutos lähtötilanteesta viikkoon 56 mennessä ja BMI-SDS-pistemäärän muutos viikosta 56 viikkoon 82

	Saxenda (N = 125)	Lumelääke (N = 126)	Saxenda vs. lumelääke
BMI-SDS			
Lähtötaso, BMI-SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä (95 % CI)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Viikko 56, BMI-SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Keskimääräinen muutos viikosta 56 viikkoon 82, BMI-SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Paino			
Lähtötaso, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, % (95 % CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, kg (95 % CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Lähtötaso, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Keskimääräinen muutos viikkoon 56 mennessä, kg/m ² (95 % CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
≥ 5 %:n BMI:n pienenemisen viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
≥ 10 %:n BMI:n pienenemisen viikkoon 56 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus, % (95 % CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Täydellinen analyysijoukko. BMI-SDS-pistemäärän, painon ja BMI:n osalta lähtötilanteen arvot ovat keskiarvoja, muutokset lähtötilanteesta viikkoon 56 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokorjaukset viikkoon 56 asti ovat arvioituja hoitokorjauksia. BMI-SDS-pistemäärän osalta arvot viikon 56 kohdalla ovat keskiarvoja, muutokset viikosta 56 viikkoon 82 asti ovat arvioituja keskiarvoja (pienimpiä neliösummia) ja hoitokorjaukset viikkoon 82 asti ovat arvioituja hoitokorjauksia. ≥ 5 %:n / > 10 %:n BMI:n pienenemisen saavuttaneiden potilaiden määristä esitetään arvioidut vetosuhteet (odds ratio). Puuttuvat havainnot imputoitiin lumelääkehaarasta käyttämällä jump to reference -moni-imputointimenetelmää (x 100).

*p < 0,01, **p < 0,001. CI = luottamusväli. SD = standardipoikkeama.

Siedettävyyden perusteella annosta suurennettiin 103 potilaalla (82,4 %) 3,0 mg:n ylläpitoannokseen asti, 11 potilaalla (8,8 %) 2,4 mg:n ylläpitoannokseen asti, 4 potilaalla (3,2 %) 1,8 mg:aan asti ja 4 potilaalla (3,2 %) 1,2 mg:aan asti. 3 potilasta (2,4 %) jatkoi 0,6 mg:n annoksella. 56 viikon hoidon jälkeen ei todettu vaikutuksia kasvuun tai murrosiän kehitykseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Liraglutidi imeytyi hitaasti subkutaanisen annon jälkeen. Huippupitoisuus saavutettiin noin 11 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Lihavien (BMI 30–40 kg/m²) potilaiden keskimääräinen vakaan tilan liraglutidipitoisuus (AUC_{t/24}) 3 mg:n liraglutidiannoksen annon jälkeen oli noin 31 nmol/l. Liraglutidille altistuminen lisääntyi suhteessa annokseen. Liraglutidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus ihonalaisen annon jälkeen on noin 55 %.

Jakautuminen

Ihon alle annetun annoksen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 20–25 l (noin 100 kg painavalla henkilöllä). Liraglutidi sitoutuu kattavasti plasman proteiineihin (>98 %).

Biotransformaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena [³H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallisin ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi vähäistä metaboliittia (≤ 9 % ja ≤ 5 % radioaktiivisesta kokonaisaltistumasta plasmassa).

Eliminaatio

Liraglutidi metaboloituu endogeenisesti samalla tavoin kuin suuret proteiinit, eikä mikään tietty elin toimi pääasiallisena eliminoitumisreittinä. [³H]-liraglutidiannoksen jälkeen muuttumatonta liraglutidia ei havaittu virtsassa tai ulosteissa. Vain vähäinen määrä annetusta radioaktiivisuudesta erittyi liraglutidin metaboliiteissa virtsaan (6 %) tai ulosteisiin (5 %). Radioaktiivisuus erittyi virtsaan ja ulosteisiin pääasiallisesti ensimmäisten 6–8 päivän aikana kolmena vähäisenä metaboliittina.

Liraglutidin keskimääräinen puhdistuma ihon alle annetun annoksen jälkeen on noin 0,9–1,4 l/h ja eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia.

Erytisryhmät

lääkkäät potilaat

Ylipainoisista ja lihavista (18–82-vuotiaista) potilaista saatujen tietojen perusteella suoritetun populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten mukaan iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä saatujen tietojen perusteella naisten painon mukaan sopeutettu liraglutidin puhdistuma on 24 % vähäisempi kuin miesten. Altistus-vastetietojen perusteella annosta ei tarvitse säätää sukupuolen perusteella.

Rotu

Valkoihoisista ja mustaihoisista sekä aasialaista ja latinalaista/ei-latinalaista alkuperää olevista ylipainoisista ja lihavista potilaista tehdyn farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella rodulla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Paino

Liraglutidialtistus on sitä pienempi mitä suurempi on lähtötilanteen paino. 3,0 mg:n päivittäinen liraglutidiannos antoi riittävän systeemisen altistuksen 60–234 kg:n painoalueella kliinisten tutkimusten altistus-vaste-tietojen perusteella arvioituna. Liraglutidialtistusta ei tutkittu yli 234 kg painavilla potilailla.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kerta-annostutkimuksessa (0,75 mg) arvioitiin liraglutidin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen oli 13–23 % pienempi potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Altistuminen oli merkittävästi vähäisempää (44 %), kun potilaalla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -pisteet olivat >9).

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa (0,75 mg) liraglutidille altistuminen oli vähäisempää, kun potilailla oli munuaisten vajaatoimintaa, verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Altistuminen

liraglutidille oli 33 % vähäisempää, kun potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CrCl 50–80 ml/min), ja 14 % vähäisempää, kun potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), ja 27 % vähäisempää, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl <30 ml/min), ja 26 % vähäisempää, kun potilaalla oli dialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Pediatriset potilaat

Lihavilla nuorilla potilailla, iältään vähintään 12 ja alle 18 vuotta (134 potilasta, paino 62–178 kg) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin 3,0 mg:n liraglutidiannoksen farmakokineettisiä ominaisuuksia. Liraglutidialtistus nuorilla (ikä vähintään 12 ja alle 18 vuotta) oli samankaltainen kuin lihavilla aikuisilla.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin myös 7–11-vuotiailla lihavilla pediatrisilla potilailla tehdyssä kliinisen farmakologian tutkimuksessa (13 potilasta, paino 54–87 kg). 3,0 mg liraglutidin altistus lihavilla 7–11-vuotiailla lapsilla vastasi lihavia nuoria ja aikuisia, kun se korjattiin vastaamaan painoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin ei-letaaleja kilpirauhasen C-solukasvaimia. Rotilla ei todettu NOAEL-arvoa (no observed adverse effect level). Näitä kasvaimia ei havaittu apinoissa 20 kuukauden hoitajakson aikana. Jyrsijöistä tehdyt havainnot johtuvat ei-genotoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkitys ihmiselle on todennäköisesti pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei ole havaittu.

Eläinkokeet eivät osoittaneet suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta suurimmilla annoksilla esiintyi hieman enemmän varhaisvaiheen sikiökuolemia. Kun liraglutidia annettiin sikiöiän keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneissa. Liraglutidille altistettujen vastasyntyneiden rottien kasvu hidastui ja pysyi hitaana vieroituksen jälkeen niillä rotilla, jotka oli altistettu suurille annoksille. Ei ole tiedossa, johtuuko poikasten kasvun hidastuminen suoran GLP-1-vaikutuksen aiheuttamasta maidon saannin vähenemisestä vai vähentyneen energiamäärän aiheuttamasta emon maidontuotannon vähenemisestä.

Nuorilla rotilla liraglutidi viivästytti sukukypsyyden saavuttamista sekä uroksilla että naarailla kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Viivästyminen ei vaikuttanut kummallakaan sukupuolella hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn eikä naarailla kykyyn ylläpitää tiineyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Propyleeniglykoli
Fenoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Saxenda-valmisteeseen lisätyt aineet voivat aiheuttaa liraglutidin hajoamista. Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

Käyttöönoton jälkeen: 1 kuukausi

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa.

Käyttöönoton jälkeen: Säilytä alle 30°C tai säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Pidä kynän suojus paikallaan. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Sylinteriampulli (tyypin 1 lasia), joka sisältää bromobutyylistä valmistetun männän ja bromobutyyli/polyisopreenista valmistetun laminoitua kumisulkimen. Sylinteriampulli on esitäytetyssä, kertakäyttöisessä moniannoskynässä, joka on valmistettu polypropeenista, polyasetaalista, polykarbonaatista ja akrylonitriilibutadieenistyyreenistä.

Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta ja kynästä saa 0,6 mg:n, 1,2 mg:n, 1,8 mg:n, 2,4 mg:n ja 3,0 mg:n annoksia.

Pakkauskoot ovat 1, 3 ja 5 esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosta ei tule käyttää, jos se ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä.

Jäätynyttä Saxenda-valmistetta ei saa käyttää.

Kynä on tarkoitettu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa, joiden pituus on enintään 8 mm ja läpimitta ohuimmillaan 32 G.

Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Potilasta tulee neuvota hävittämään injektioneula aina pistoksen jälkeen ja säilyttämään kynä ilman neulaa. Näin ehkäistään kontaminoitumista, infektoita ja liuoksen vuotamista ulos kynästä. Samalla varmistetaan, että annostus on tarkka.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/15/992/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09. joulukuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Tanska

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saxenda 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
liraglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

1 ml sisältää 6 mg liraglutidia. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraattia, propyleeniglykolia, fenolia,
kloorivetyhappoa/natriumhydroksidia (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 kynä
3 kynää
5 kynää

Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta ja kynästä saa 0,6 mg:n, 1,2 mg:n, 1,8 mg:n, 2,4 mg:n ja 3,0 mg:n annoksia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa
Neulat eivät sisälly pakkaukseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä
Vain henkilökohtaiseen käyttöön

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitä kynä 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäättyä

Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30°C tai jääkaapissa

Pidä kynän suojus paikallaan. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Saxenda

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Saxenda 6 mg/ml injektioneste
liraglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Saxenda 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä liraglutidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Saxenda on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Saxenda-valmistetta
3. Miten Saxenda-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Saxenda-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Saxenda on ja mihin sitä käytetään

Mitä Saxenda on

Saxenda on laihdutuslääke, joka sisältää vaikuttavana aineena liraglutidia. Se on samanlainen kuin glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1), joka on suolistossa aterian jälkeen vapautuva luonnollinen hormoni. Saxenda toimii vaikuttamalla aivojen ruokahalua sääteleviin reseptoreihin saaden olon tuntumaan täydemmältä ja vähemmän nälkäiseltä. Tämä voi auttaa syömään vähemmän ja alentamaan painoa.

Mihin Saxenda-valmistetta käytetään

Saxenda-valmistetta käytetään painon pudottamiseen ruokavalion ja liikunnan lisänä vähintään 18-vuotiaille aikuisille,

- joiden BMI on 30 kg/m² tai enemmän (lihavuus) tai
- joiden BMI on 27 – alle 30 kg/m² (ylipainoisuus) ja joilla on painoon liittyviä terveysongelmia (kuten diabetes, korkea verenpaine, poikkeavat veren rasva-arvot tai sellaisia hengitysvaikeuksia unen aikana, mitä kutsutaan 'obstruktiiviseksi uniapneaksi').

BMI (painoindeksi) ilmaisee henkilön painon suhdetta tämän pituuteen.

Saxenda-hoitoa voi jatkaa vain, jos painosi on laskenut 3,0 mg:n vuorokausiannoksella 12 viikon jälkeen vähintään 5 % lähtöpainosta (ks. kohta 3). Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin jatkat hoitoa.

Saxenda-valmistetta voidaan käyttää painon hallinnan apuna terveellisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden lisäämisen rinnalla vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka täyttävät seuraavat ehdot:

- lihavuus (lääkärin toteama)
- paino yli 60 kg.

Voit jatkaa Saxenda-hoitoa vain, jos painoindeksisi on pienentynyt vähintään 4 %, kun olet käyttänyt 3,0 mg:n vuorokausiannosta tai suurinta sietämääsi annosta 12 viikon ajan (ks. kohta 3). Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin jatkat hoitoa.

Ruokavalio ja liikunta

Lääkärisi aloittaa sinulle ruokavalio- ja liikuntaohjelman. Noudata tätä ohjelmaa käyttäessäsi Saxenda-valmistetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Saxenda-valmistetta

Älä käytä Saxenda-valmistetta

– jos olet allerginen liraglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Saxenda-valmistetta.

Saxenda-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta.

Tämän lääkkeen käytöstä 75-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille on niukasti kokemusta. Sitä ei suositella käytettäväksi, jos olet 75-vuotias tai vanhempi.

Tämän lääkkeen käytöstä munuaispotilaille on niukasti kokemusta. Jos sinulla on munuaissairaus tai tarvitset dialyysia, ota yhteys lääkäriisi.

Tämän lääkkeen käytöstä maksapotilaille on niukasti kokemusta. Jos sinulla on maksaongelmia, ota yhteys lääkäriisi.

Tämän valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea vatsa- tai suolisto-ongelma, joka aiheuttaa vatsan viivästyneen tyhjenemisen (gastropareesi), tai potilaille, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus.

Diabetespotilaat

Jos sinulla on diabetes, älä käytä Saxenda-valmistetta korvaamaan insuliinia.

Haimatulehdus

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Sappirakon tulehdus ja sappikivet

Jos painosi laskee huomattavasti, on olemassa sappikivien muodostumisen riski. Sappikivet voivat aiheuttaa sappirakon tulehtumisen. Lopeta Saxenda-hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tunnet ylävatsassasi kovaa kipua, joka on yleensä pahinta oikealla puolella kylkiluiden alla. Kipu voi tuntua myös läpi selän tai oikeassa olkapäässä. Ks. kohta 4.

Kilpirauhassairaus

Jos sinulla on kilpirauhassairaus, kuten kilpirauhaskyhyjä ja kilpirauhasen laajentuma, ota yhteys lääkäriisi.

Sydämen syke

Kerro lääkärille, jos sinulla on Saxenda-hoidon aikana sydämentykytystä (sydämen syke tuntuu selvästi) tai jos tunnet, että sykkeesi on nopea levossa.

Nestehukka ja kuivuminen

Kun aloitat Saxenda-hoidon, voit kärsiä nestehukasta ja kuivumisesta, jotka voivat olla seurausta pahoinvoinnista, oksentelusta ja ripulista. On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla runsaasti. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita. Ks. kohta 4.

Lapset ja nuoret

Saxenda-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Saxenda

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos:

- otat diabeteslääkkeitä, joita kutsutaan ”sulfonyyliureaksi” (kuten glimepiridiä tai glibenklamidia) tai jos käytät insuliinia – näiden lääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti Saxenda-valmisteen kanssa saattaa johtaa matalaan verensokeriin (hypoglykemiaan). Lääkärisi voi muuttaa diabeteslääkkeesi annosta, jotta verensokerisi ei laskisi matalaksi. Katso matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Jos muutat insuliiniannostasi, lääkäri voi suositella sinulle tiheämpää verensokerin seurantaa.
- jos käytät varfariinia tai muita suun kautta otettavia lääkkeitä, jotka vähentävät veren hyytymistä (antikoagulantteja). Verinäytteitä veren hyytymiskokeita varten voidaan joutua ottamaan aiempaa tiheämmin.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Saxenda-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Ei tiedetä, vaikuttaako Saxenda vauvaan.

Älä imetä, jos käytät Saxenda-valmistetta. Ei tiedetä, erittykö Saxenda ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saxenda ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla saattaa ilmetä huimausta Saxenda-hoidon aikana, lähinnä ensimmäisten 3 kuukauden aikana (ks. kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos sinulla ilmenee huimausta, ole erityisen varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi koneita. Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset lisätietoa.

Tärkeää tietoa Saxenda-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Saxenda-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Lääkärisi antaa sinulle ruokavalio- ja liikuntaohjeet. Noudata näitä ohjeita käyttäessäsi Saxenda-valmistetta.

Pistettävä määrä

Aikuiset

Hoitosi alkaa pienellä annoksella, jota nostetaan vähitellen hoidon viiden ensimmäisen viikon aikana.

- Kun aloitat Saxenda-valmisteen käyttämisen, aloitusannos on 0,6 mg kerran vuorokaudessa vähintään viikon ajan.
- Lääkäri kehottaa sinua lisäämään annostasi asteittain 0,6 mg:lla tavallisesti joka viikko, kunnes saavutat suositellun annoksen 3,0 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkärisi kertoo sinulle, miten paljon Saxenda-valmistetta otat joka viikko. Yleensä kehoitetaan noudattamaan alla olevaa taulukkoa.

Viikko	Pistettävä annos
Viikko 1	0,6 mg kerran vuorokaudessa
Viikko 2	1,2 mg kerran vuorokaudessa
Viikko 3	1,8 mg kerran vuorokaudessa
Viikko 4	2,4 mg kerran vuorokaudessa
Viikosta 5 eteenpäin	3,0 mg kerran vuorokaudessa

Kun olet saavuttanut suositellun 3,0 mg:n annoksen hoitoviikkona 5, jatka tällä annoksella hoitojaksosi loppuun asti. Älä nosta annostasi enempää.

Lääkärisi arvioi hoitoasi säännöllisesti.

Nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Vähintään 12- ja alle 18-vuotiailla nuorilla on noudatettava samaa annoskoon suurentamisaikataulua kuin aikuisilla (ks. aikuisten taulukko edellä). Annosta suurennetaan 3,0 mg:aan (ylläpitoannos) tai suurimpaan siedettyyn annokseen asti. Yli 3,0 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella.

Miten ja milloin Saxenda-valmistetta käytetään

- Ennen kuin käytät kynää ensimmäisen kerran, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten sitä käytetään.
- Voit käyttää Saxenda-valmistetta mihin vuorokaudenaikaan tahansa, ruoan ja juoman kanssa tai ilman.
- Ota Saxenda-valmistetta suunnilleen samaan aikaan joka päivä – valitse aika, joka sopii sinulle parhaiten.

Pistospaikka

Saxenda annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisti).

- Parhaat pistosalueet ovat vyötärön etuosa (vatsa), reiden etuosa tai olkavarsi.
- Älä pistä verisuoneen tai lihakseen.

Tämän pakkausselosteen toisella puolella on yksityiskohtaiset käyttöohjeet.

Diabetespotilaat

Kerro lääkäriksi, jos sinulla diabetes. Lääkärisi saattaa muuttaa diabeteslääkkeesi annosta, jotta verensokerisi ei laskisi liian matalalle.

- Älä sekoita Saxenda-valmistetta muihin pistettäviin lääkkeisiin (esim. insuliineihin).
- Älä käytä Saxenda-valmistetta yhdessä muiden GLP-1-reseptoriagonistia sisältävien lääkkeiden kanssa (kuten eksenatidi tai liksisenatidi).

Jos otat enemmän Saxenda-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Saxenda-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkäriksi tai mene sairaalaan välittömästi. Ota lääkepakkaus mukaasi. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä:

- pahoinvointi
- oksentelu
- matala verensokeri (hypoglykemia). Matalasta verensokerista varoittavat oireet on kuvattu yleisissä haittavaikutuksissa.

Jos unohtat ottaa Saxenda-valmistetta

- Jos unohtat ottaa annoksen, mutta muistat sen 12 tunnin sisällä siitä kun tavallisesti otat annoksen, pistä se heti, kun muistat.
- Jos on kuitenkin kulunut yli 12 tuntia siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa Saxenda-valmistetta, jätä unohtunut annos väliin ja pistä seuraava annos seuraavana päivänä tavalliseen aikaan.
- Älä ota seuraavana päivänä kaksinkertaista tai isompaa annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Saxenda-valmisteen käytön

Älä lopeta Saxenda-valmisteen käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Saxenda-valmistetta käyttävillä potilailla on harvoin raportoitu esiintyneen joitakin vaikeita allergisia reaktioita (anafylaksiaa). Ota yhteys lääkäriin heti, jos saat oireita, kuten hengitysvaikeuksia, kasvojen ja kurkun turvotusta ja nopeaa sydämen sykettä.

Saxenda-valmistetta käyttävillä potilailla on melko harvoin raportoitu esiintyneen haimatulehdusta (pankreatiittia). Haimatulehdus on vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava tila.

Lopeta Saxenda-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin jos huomaat minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Kova ja jatkuva vatsakipu, joka saattaa tuntua myös selässä, sekä pahoinvointi ja oksentelu. Nämä saattavat olla haimatulehduksen (pankreatiitti) merkkejä.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä

- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, päänsärky – nämä menevät tavallisesti ohi muutamassa päivässä tai viikossa.

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä

- Vatsaan ja suolistoon vaikuttavat vaivat, kuten ruoansulatushäiriö (dyspepsia), mahalaukun seinämien tulehdus (gastriitti), epämukava tunne vatsassa, ylävatsan kipu, närästys, turvonnut olo, ilmavaivat, röyhtäily ja suun kuivuminen
- Heikko tai väsynyt olo
- Makuaistin muutos
- Huimaus
- Univaikeudet (unettomuus). Tätä esiintyy tavallisesti hoidon 3 ensimmäisen kuukauden aikana
- Sappikivet
- Pistospaikan reaktiot (kuten mustelmat, kipu, ärsytys, kutina ja ihottuma)
- Matala verensokeri (hypoglykemia). Hypoglykemiasta varoittavat oireet voivat tulla äkkiä. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, sydämentykytykset, pahoinvointi, kova nälkä, näköhäiriöt, uneliaisuus, heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, keskittymisvaikeudet, vapina (tärinä). Lääkärisi kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja mitä sinun tulee tehdä, jos havaitset itselläsi hypoglykemian oireita
- Suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasi ja amylaasi) arvot.

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta

- Nestehukka (kuivuminen). Tätä esiintyy todennäköisemmin hoidon alussa ja se voi johtua oksentelusta, pahoinvoinnista ja ripulista
- Mahan tyhjenemisen viivästyminen
- Sappirakon tulehdus
- Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma
- Huonovointisuus
- Nopeutunut syke.

Harvinaisen: voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta

- Munuaistoiminnan heikkeneminen
- Akuutti munuaisten vajaatoiminta. Oireisiin voi kuulua virtsan määrän väheneminen, metallinen maku suussa ja mustelmien saaminen helposti.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Saxenda-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Saxenda-valmistetta kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen ensimmäistä käyttöä:

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Älä säilytä liian lähellä pakastelokeroa.

Kun otat kynän käyttöön:

Voit säilyttää kynää yhden kuukauden ajan alle 30°C:n lämpötilassa tai jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Älä säilytä liian lähellä pakastelokeroa.

Pidä kynän suojuksen paikallaan, kun et käytä kynää. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Saxenda sisältää

- Vaikuttava aine on liraglutidi. 1 millilitra injektionestettä sisältää 6 mg liraglutidia. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön) sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Saxenda on kirkas ja väritön tai melkein väritön injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä. Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta ja kynästä saa 0,6 mg:n, 1,2 mg:n, 1,8 mg:n, 2,4 mg:n ja 3,0 mg:n annoksia.

Saxenda on pakattu 1, 3 tai 5 kynän pakkauksiin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohje: Saxenda 6 mg/ml, injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Lue nämä ohjeet huolellisesti, ennen kuin käytät esitäytettyä Saxenda-kynää. **Älä käytä kynää, ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opettanut sinulle kunnolla sen käytön.**

Tarkista aluksi, että **kynä sisältää varmasti Saxenda 6 mg/ml -valmistetta**. Tutustu sen jälkeen kynän ja neulan eri osiin katsomalla alla olevia kuvia.

Jos olet sokea tai sinulla on heikko näkö etkä pysty lukemaan kynän annoslaskuria, älä käytä tätä kynää ilman apua. Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen esitäytetyn Saxenda-kynän käyttöön.

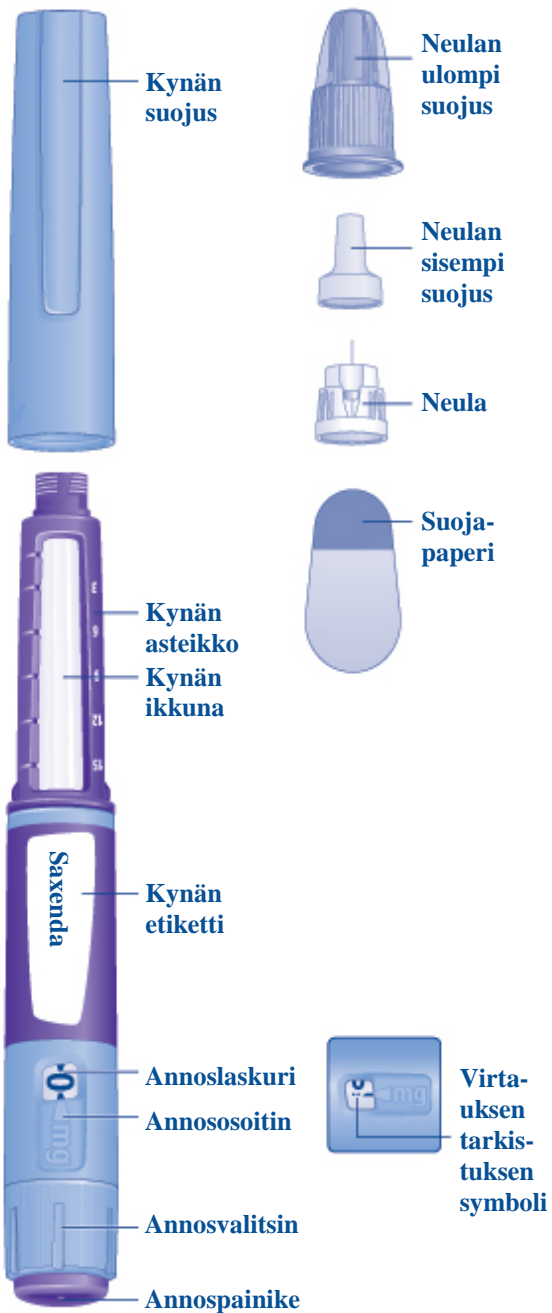
Kynäsi on esitäytetty kynä, jolla annos on helppo valita. Se sisältää 18 mg liraglutidia ja siitä saa 0,6 mg:n, 1,2 mg:n, 1,8 mg:n, 2,4 mg:n ja 3,0 mg:n annoksia. Kynäsi on tarkoitettu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa, joiden pituus on enintään 8 mm ja läpimitta ohuimmillaan 32 G.

Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Tärkeitä tietoja

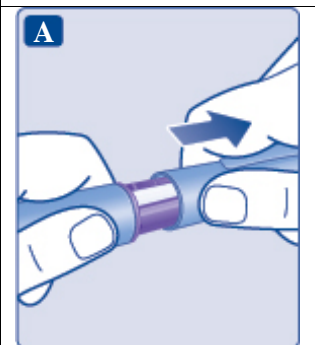
Kiinnitä erityistä huomiota näihin huomautuksiin, sillä ne ovat tärkeitä kynän turvallisen käytön kannalta.

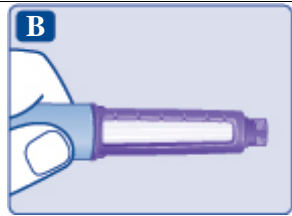


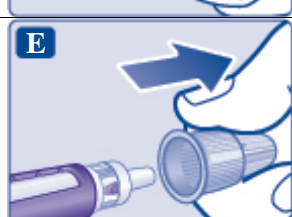



Esitöytetty Saxenda-kynä ja neula (esimerkki)



1 Kynän alkuvalmistelut uudella neulalla

- **Tarkista nimi ja kynäsi värillinen etiketti** varmistaaksesi, että se sisältää Saxenda-valmistetta. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät useampaa kuin yhtä pistettävää lääkettä. Väärän lääkkeen käyttäminen voi aiheuttaa haittaa terveydellesi.
- **Ota kynän suoju pois.**



<ul style="list-style-type: none"> • Tarkista, että kynässä oleva liuos on kirkasta ja väritöntä. Katso kynän ikkunaa. Jos liuos näyttää samealta, älä käytä kynää. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ota uusi neula ja repäise suojapaperi irti. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Työnnä neula suoraan kynään. Kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni kynässä. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Poista neulan ulompi suojus ja säilytä se myöhempää käyttöä varten. Tarvitset sitä pistoksen jälkeen voidaksesi turvallisesti poistaa neulan kynästä. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Vedä neulan sisempi suojus pois ja hävitä se. Jos yrität laittaa sen takaisin, saatat vahingossa pistää itseäsi neulalla. Neulan päähän voi ilmestyä pisara liuosta. Tämä on normaalia, mutta sinun on silti tarkistettava ulosvirtaus, jos käytät uutta kynää ensimmäistä kertaa. Älä kiinnitä uutta neulaa kynääsi, ennen kuin olet valmis ottamaan pistoksen. ⚠ Käytä aina uutta neulaa jokaista pistosta varten. Näin on mahdollista välttää neulojen tukkeutuminen, kontaminoituminen, tulehdukset ja epätarkka annostelu. ⚠ Älä koskaan käytä taipunutta tai vahingoittunutta neulaa. 	
<p>2 Ulosvirtauksen tarkistaminen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarkista virtaus jokaisella uudella kynällä ennen ensimmäistä pistosta. Jos kynäsi on jo käytössä, siirry vaiheeseen 3 ”Annoksen valitseminen”. • Kierrä annosvalitsinta, kunnes annoslaskurissa näkyy virtauksen tarkistuksen symboli (). 	

- Pidä kynää neula ylöspäin.
Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna, kunnes annoslaskuri palautuu numeroon 0. Numeron 0 on oltava annososoittimen kohdalla. Neulan kärjessä pitäisi näkyä pisara liuosta.

Neulan kärkeen voi jäädä pieni pisara, mutta se ei tule mukaan pistokseen.

Jos pisaraa ei näy, toista vaihe 2 ”Ulosvirtauksen tarkistaminen”, enintään kuusi kertaa. Jos pisaraa ei edelleenkään näy, vaihda neula ja toista vaihe 2 ”Ulosvirtauksen tarkistaminen”, vielä kerran.

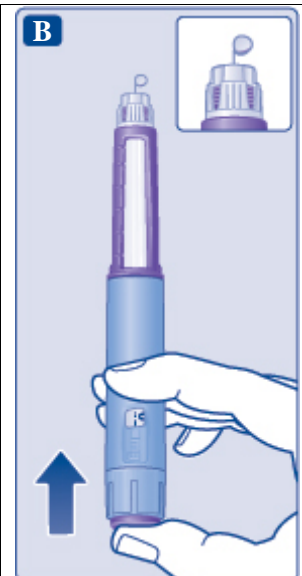
Jos pisaraa ei vielääkään näy, hävitä kynä ja käytä uutta.

- ⚠ **Varmista aina, että pisara ilmestyy** neulan kärkeen, ennen kuin käytät uutta kynää ensimmäistä kertaa. Näin varmistetaan, että liuosta virtaa ulos.

Jos pisaraa ei näy, **et** voi pistää lääkettä, vaikka annoslaskuri liikkuisikin.

Tämä voi olla merkki neulan tukkeutumisesta tai vahingoittumisesta.

Jos et tarkista ulosvirtausta ennen ensimmäistä pistosta uudella kynällä, et välttämättä saa määrättyä annosta ja Saxenda-valmisteen tarkoitettua vaikutusta.



3 Annoksen valitseminen

- **Kierrä annosvalitsinta, kunnes annoslaskurissa näkyy tarvitsemasi annos (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg tai 3,0 mg).**

Jos valitset väärän annoksen, voit korjata annoksen oikeaksi kääntämällä annosvalitsinta eteen- tai taaksepäin.

Voit valita kynän annokseksi enintään 3,0 mg.

Voit muuttaa annosta annosvalitsimella. Vain annoslaskurista ja annososoittimesta näet, kuinka monta milligrammaa olet valinnut annokseksi.

Voit valita annokseksi enintään 3,0 mg. Kun kynässä on alle 3,0 mg jäljellä, annoslaskuri pysähtyy, ennen kuin 3,0 tulee näkyviin.

Annosvalitsin naksahtaa eri tavalla, kun sitä käännetään eteen- tai taaksepäin tai kun valitset enemmän milligrammoja kuin kynässä on jäljellä. Älä laske kynän naksahduksia.

- ⚠ **Tarkista aina annoslaskurista ja annososoittimesta, kuinka monta milligrammaa olet valinnut, ennen kuin pistät tämän lääkkeen.**

Älä laske kynän naksahduksia.

Älä valitse annosta kynän asteikkoa katsomalla. Siitä näet vain, kuinka paljon liuosta kynässä on suunnilleen jäljellä.


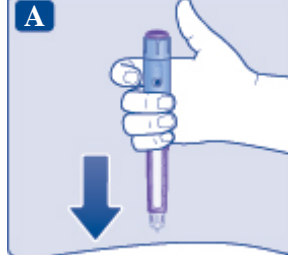
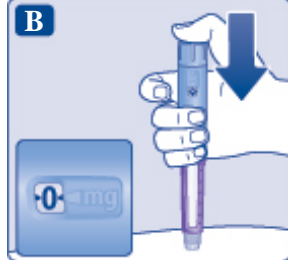

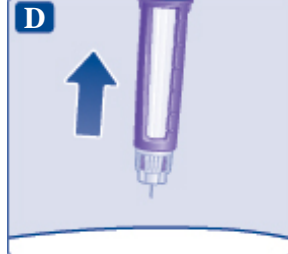
Annosvalitsimella voi valita vain 0,6 mg:n, 1,2 mg:n, 1,8 mg:n, 2,4 mg:n tai 3,0 mg:n annoksia. Valitun annoksen on oltava täsmälleen annososoittimen kohdalla, jotta saat varmasti oikean annoksen.

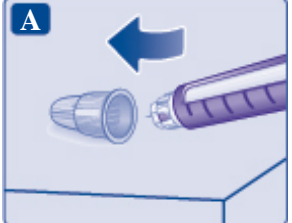
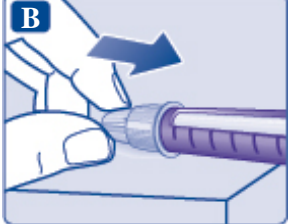
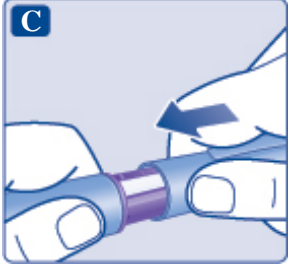


Kuinka paljon liuosta on jäljellä?

- **Kynän asteikosta näet, kuinka paljon liuosta kynässä on suunnilleen jäljellä.**



<ul style="list-style-type: none"> • Nähdäksesi jäljellä olevan liuoksen tarkan määrän käytä annoslaskuria: Käännä annosvalitsinta, kunnes annoslaskuri pysähtyy. Jos siinä näkyy luku 3.0, kynässä on jäljellä vähintään 3,0 mg. Jos annoslaskuri pysähtyy ennen 3,0 mg:aa, kynässä ei ole riittävästi liuosta jäljellä koko 3,0 mg:n annokseen. <p>Jos tarvitset enemmän lääkettä kuin kynässäsi on jäljellä Voit jakaa annoksen nykyisen ja uuden kynän välille vain, jos lääkäri tai sairaanhoitaja on opastanut tai neuvonut tekemään niin. Suunnittele annokset laskimen avulla lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti.</p> <p>▲ Tarkista huolellisesti, että lasket oikein. Jos et ole varma, miten jakaisit annoksen kahden kynän välille, valitse ja pistä tarvitsemasi annos uudella kynällä.</p>	
<p>4 Annoksen pistäminen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Työnnä neula ihon alle siten, kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut. • Varmista, että näet annoslaskurin. Älä peitä sitä sormillasi. Se saattaa keskeyttää pistoksen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy 0. Numeron 0 on oltava annososoittimen kohdalla. Saatat silloin kuulla tai tuntea naksahduksen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Anna neulan olla ihon alla sen jälkeen, kun annoslaskuri on palannut nolnaan, ja laske hitaasti kuuteen. • Jos poistat neulan aiemmin, saatat nähdä liuosvanan valuvan neulan kärjestä. Jos näin käy, et ole saanut koko annosta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Poista neula ihosta. Jos pistoskohdasta tulee verta, paina sitä kevyesti. Älä hankaa pistosaluetta. <p>Neulan päähän voi ilmestyä pisara liuosta pistoksen jälkeen. Se on normaalia, eikä se vaikuta annokseesi.</p> <p>▲ Tarkasta aina annoslaskuri, jotta tiedät kuinka monta milligrammaa pistät. Pidä annospainike alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy numero 0.</p> <p>Miten tunnistat tukkeutuneen tai vahingoittuneen neulan?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos numero 0 ei tule näkyviin annoslaskuriin, vaikka olet painanut annospainiketta yhtäjaksoisesti, neula voi olla tukkeutunut tai vahingoittunut. • Tässä tapauksessa et ole saanut yhtään lääkettä, vaikka annoslaskuri on liikkunut määrittämästäsi alkuperäisestä annoksesta. 	

<p>Tukkeutuneen neulan käsitteleminen</p> <p>Vaihda neula kohdan 5 ”Pistoksen jälkeen” ohjeiden mukaisesti ja toista kaikki vaiheet alkaen vaiheesta 1 ”Kynän alkuvalmistelut uudella neulalla”. Varmista, että valitset koko tarvitsemasi annoksen.</p> <p>Älä koskaan kosketa annoslaskuria, kun pistät lääkettä. Se saattaa keskeyttää pistoksen.</p>	
<p>5 Pistoksen jälkeen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ohjaa neulan kärki neulan ulompaan suojukseen tasaisella alustalla koskematta neulaan tai neulan ulompaan suojukseen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kun neula on suojassa, paina varovasti neulan ulompi suojus kokonaan neulan päälle. • Kierrä neula irti ja hävitä se huolellisesti. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pane kynän suojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen liuoksen suojaamiseksi valolta. <p>Hävitä neula aina jokaisen pistoksen jälkeen. Näin varmistat pistosten sujuvuuden ja estät neulan tukkeutumisen. Jos neula on tukossa, et voi pistää lääkettä.</p> <p>Kun kynä on tyhjä, hävitä se ilman neulaa lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkikihenkilökunnalta saamiesi ohjeiden tai paikallisten viranomaisvaatimusten mukaisesti.</p> <ul style="list-style-type: none"> △ Älä koskaan yritä laittaa neulan sisempää suojusta takaisin neulaan. Voit pistää itseäsi neulalla. △ Poista aina neula kynästä jokaisen pistoksen jälkeen. Näin voit välttää neulojen tukkeutumisen, kontaminoitumisen, tulehdukset, liuoksen vuotamisen ja epätarkan annostuksen. 	
<ul style="list-style-type: none"> △ Tärkeää lisätietoa <ul style="list-style-type: none"> • Pidä aina kynä ja neulat poissa muiden, erityisesti lasten, ulottuvilta ja näkyviltä. • Älä koskaan anna kynääsi tai neuloja kenenkään toisen käyttöön. • Hoitajien on oltava erityisen varovaisia käsitellessään käytettyjä neuloja välttääkseen neulojen aiheuttamat vammat ja risti-infektiot. 	

Kynän huoltaminen

- **Älä jätä kynää autoon** tai muuhun sellaiseen paikkaan, jossa voi olla liian lämmintä tai liian kylmää.
- **Älä pistä jäätynyttä Saxenda-valmistetta.** Jos teet niin, et välttämättä saa lääkkeen haluttua vaikutusta.
- **Älä altista kynääsi pölylle, lialle tai nesteille.**
- **Älä pese, liota tai voitele kynääsi.** Puhdista se tarvittaessa mietoon pesuaineeseen kostutetulla kankaalla.
- **Älä pudota kynääsi** tai kolhi sitä kovia pintoja vasten. Jos kynä putoaa tai epäilet, että siinä on jotain vikaa, kiinnitä siihen uusi neula ja tarkista liuoksen ulosvirtaus ennen pistämistä.
- **Älä yritä täyttää kynääsi uudestaan.** Kun kynä on tyhjä, se on hävitettävä.
- **Älä yritä korjata kynääsi** tai purkaa sitä osiin.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt liraglutidia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat päänsärkyä koskevat tiedot kliinisestä tutkimuksesta, kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista, muun muassa 12 tapauksessa havaittu tiivis ajallinen yhteys, oireen häviäminen valmisteen käytön päättymisen jälkeen, ainakin yhdessä tapauksessa havaittu oireen uusiutuminen valmisteen käytön uudelleen aloittamisen jälkeen sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC pitää vähintään kohtuullisen mahdollisena, että painon hallintaan käytettävällä liraglutidilla on syy-yhteys päänsäryn kehittymiseen. PRAC katsoi, että liraglutidia sisältävien, painon hallintaan käytettävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 päivitetään lisäämällä haittavaikutusten joukkoon päänsärky, jonka esiintymistiheydeksi ilmoitetaan ”hyvin yleinen”.

Pakkausseloste tulee päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Liraglutidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että liraglutidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.