

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Saxenda 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 6 mg af liraglú tíði*. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglú tíði í 3 ml.

*glúkagónlík peptíð-1 hliðstæða úr mönnum (GLP-1) framleidd með raðbrigða DNA-tækni í *Saccharomyces cerevisiae*.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær og litlaus eða nær litlaus, jafnþrýstin lausn, pH=8,15.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Saxenda er ætlað sem viðbót við hitaeiningaskert mataræði og aukna hreyfingu til þyngdarstjórnunar hjá fullorðnum sjúklingum með upphafslíkamsþyngdarstuðulinn (BMI)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (offita), eða
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (ofþyngd) og sem eru með a.m.k. einn þyngdartengdan fylgisjúkdóm eins og blóðsykursröskun (skert sykurlaust eða sykursýki af tegund 2), háþrýsting, blóðfituröskun eða teppukæfisvefn.

Hætta skal meðferð með Saxenda eftir 12 vikur á skammtinum 3,0 mg/sólarhring ef sjúklingar hafa ekki misst a.m.k. 5% af upphaflegri líkamsþyngd.

Unglingar (≥ 12 ára)

Nota má Saxenda sem viðbót við heilsusamlegt mataræði og aukna hreyfingu til þyngdarstjórnunar hjá unglingum 12 ára og eldri sem eru:

- með offitu (BMI samsvarar $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ fyrir fullorðna samkvæmt alþjóðlegum viðmiðunarmörkum)* og
- þyngri en 60 kg.

Stöðva skal meðferð með Saxenda og endurmeta ef BMI eða BMIz hefur ekki lækkað um a.m.k. 4% eftir 12 vikur á skammtinum 3,0 mg/sólarhring eða hámarksskammti sem þolist.

*IOTF BMI viðmiðunarmörk fyrir offitu eftir kynjum fyrir aldurinn 12-18 ára (sjá töflu 1):

Tafla 1 IOTF BMI viðmiðunarmörk fyrir offitu eftir kynjum fyrir aldurinn 12-18 ára

Aldur (ár)	BMI sem samsvarar 30 kg/m ² fyrir fullorðna samkvæmt alþjóðlegum viðmiðunarmörkum	
	Drengir	Stúlkur
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 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Upphafsskammturinn er 0,6 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn skal auka í 3,0 mg einu sinni á sólarhring í 0,6 mg þrepum með a.m.k. einnar viku millibili til að auka þol í meltingarvegi (sjá töflu 2). Ef hækkun í næsta skammtaþrep þolist ekki í tvær samfelldar vikur, skal íhuga að hætta meðferð. Ekki er mælt með sólarhringsskömmum sem eru stærri en 3,0 mg.

Tafla 2 Áætlun fyrir stigvaxandi skammt

	Skammtur	Vikur
Stigvaxandi skammtur í 4 vikur	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Viðhaldsskammtur	3,0 mg	

Unglingar (≥12 ára)

Fyrir unglinga á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára á að auka skammta á svipaðan hátt og hjá fullorðna (sjá töflu 2). Auka á skammtinn þar til 3,0 mg (viðhaldsskammti) eða hámarksskammti sem þolist er náð. Ekki er mælt með sólarhringsskömmum sem eru stærri en 3,0 mg.

Skammtar gleymast

Ef skammtur gleymist innan 12 klst. frá þeim tíma sem skammturinn er venjulega gefinn, skal sjúklingurinn gefa sér skammtinn eins fljótt og hægt er. Ef það eru minna en 12 klst. fram að næsta skammti skal sjúklingurinn ekki gefa sér skammtinn sem gleymdist, heldur halda áfram samkvæmt meðferðaráætlun með næsta áætlaða skammti. Ekki skal nota viðbótarskammt eða auka skammtinn til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Sjúklingar með sykursýki af tegund 2

Ekki skal nota Saxenda samhliða öðrum GLP-1 viðtakaörva.

Þegar meðferð með Saxenda er hafin skal íhuga að minnka skammt af insúlíni eða insúlínseytingarörvum sem gefnir eru samhliða (svo sem súlfónýlúrealyfjum) til að draga úr hættu á

blóðsykursfalli. Nauðsynlegt er að sjúklingar fylgist sjálfir með blóðsykri til að aðlaga skammtinn af insúlíni eða insúlínseytingarörvum (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Reynsla af meðferð er takmörkuð hjá sjúklingum ≥ 75 ára og notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín.). Notkun Saxenda er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.), þ.m.t. hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi. Notkun Saxenda er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi og nota skal Saxenda með varúð hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir unglinga 12 ára og eldri.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Saxenda hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Saxenda er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki má gefa það í bláæð eða vöðva.

Saxenda á að gefa einu sinni á sólarhring hvenær dagsins sem er, óháð máltíðum. Því skal sprauta í kvið, læri eða upphandlegg. Skipta má um stungustað og tíma án þess að aðlaga skammta. Þó er æskilegt að Saxenda sé notað á sama tíma dagsins, þegar búið er að velja hentugasta tímann. Skipta verður um stungustað til að minnka líkur á útfellingum mýlildis á stungustað (sjá kafla 4.8).

Til að fá frekari upplýsingar um lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir liraglú tíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ásvelging í tengslum við svæfingu eða djúpa slævingu

Tilkynnt hefur verið um lungnaásvelgingu í svæfingu eða djúpri slævingu hjá sjúklingum sem fá GLP-1 viðtakaörva. Því skal hafa í huga hættuna á leifum af magainnihaldi vegna seinkaðrar magatæmingar (sjá kafla 4.8) áður en hafin er aðgerð með svæfingu eða djúpri slævingu.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sjúklingar með hjartabilun

Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með hjartabilun af NYHA (New York Heart Association) flokki IV og því er notkun liraglútíðs ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun liraglútíðs til þyngdarstjórnunar hjá sjúklingum:

- 75 ára og eldri,
- sem fá önnur lyf til þyngdarstjórnunar,
- með offitu í kjölfar innkirtla- eða átraskana eða meðferðar með lyfjum sem geta valdið þyngdaraukningu,
- með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi,
- með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Þar sem liraglútíð til þyngdarstjórnunar var ekki rannsakað hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi, skal nota það með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með garnabólgujúkdóm og þarmalömun af völdum sykursýki. Notkun liraglútíðs er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum þar sem notkunin er tengd skammvinnnum aukaverkunum frá meltingarfærum, þ.m.t. ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Brisbólga

Bráð brisbólga hefur komið fram við notkun GLP-1 viðtakaörva. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta notkun liraglútíðs, ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með liraglútíði að nýju.

Gallsteinar og gallblöðrubólga

Í klínískum rannsóknum á þyngdarstjórnun kom fram hærri tíðni gallsteina og gallblöðrubólgu hjá sjúklingum sem fengu liraglútíð en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sú staðreynd að verulegt þyngdartap getur aukið hættu á gallsteinum og þar með gallblöðrubólgu útskýrir aðeins að hluta til þá hækkuðu tíðni sem fram kom við notkun liraglútíðs. Gallsteinar og gallblöðrubólga geta leitt til innlagnar á sjúkrahús og gallblöðrunáms. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni gallsteina og gallblöðrubólgu.

Skjaldkirtilssjúkdómar

Greint hefur verið frá aukaverkunum í skjaldkirtli, t.d. skjaldkirtilsstækkun, í klínískum rannsóknum, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi skjaldkirtilssjúkdóm. Því á að nota liraglútíð með varúð hjá sjúklingum með skjaldkirtilssjúkdóm.

Hjartsláttartíðni

Aukning á hjartsláttartíðni kom fram við notkun liraglútíðs í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Mæla skal hjartsláttartíðni með reglulegu millibili í samræmi við hefðbundna klíniska starfshætti. Upplýsa skal sjúklinga um einkenni aukinnar hjartsláttartíðni (hjartsláttarónot eða tilfinning um hraðan hjartslátt í hvíld). Hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka viðvarandi aukningu á hjartsláttartíðni í hvíld, skal hætta meðferð með liraglútíði.

Vökvaskortur

Greint hefur verið frá einkennum um vökvaskort, þ.á m. skertri nýrnastarfsemi og bráðri nýrnabilun, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með GLP-1 viðtakaörvum. Sjúklingum sem fá liraglútíð skal bent á hugsanlega hættu á vökvaskorti í tengslum við aukaverkanir frá meltingarvegi og að þeir skuli gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir vökvatap.

Blóðsykursfall hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Sjúklingar með sykursýki af tegund 2 sem fá liraglútið í samsettri meðferð með insúlíni og/eða súlfónýlúrealyfi geta verið í aukinni hættu á blóðsykursfalli. Hugsanlega má draga úr líkum á blóðsykursfalli með því að minnka skammta insúlíns og/eða súlfónýlúrealyfsins.

Börn

Greint hefur verið frá klínískt marktæku blóðsykursfalli hjá unglingum (≥ 12 ára) sem fá liraglútið. Upplýsa skal sjúklinga um dæmigerð einkenni blóðsykursfalls og viðeigandi ráðstafanir.

Blóðsykurshækkun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fá insúlín

Hjá sjúklingum með sykursýki má ekki nota Saxenda í staðinn fyrir insúlín. Tilkynnt hefur verið um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum þegar insúlínkjöf er hætt of skart eða skammtaminnkun insúlíns hefur verið of hröð (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Saxenda inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, því er lyfið nær „natríumfrítt“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro hefur liraglútið mjög litla tilhneigingu til lyfjahvarfafræðilegra milliverkana við önnur virk efni í tengslum við cytókróm P450 (CYP) og prótínbindingu í plasma.

Örlítill seinkun á magatæmingu sem fylgir liraglútið getur haft áhrif á frásög lyfja til inntöku sem eru gefin samhliða. Rannsóknir á milliverkunum sýndu engin merki um klínískt marktæka seinkun á frásogi og því er ekki þörf á skammtaaðlögun.

Rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með 1,8 mg af liraglútið. Áhrif á hraða magatæmingar voru þau sömu hjá liraglútið 1,8 mg og 3,0 mg ($AUC_{0-300 \text{ mín}}$ parasetamóls). Nokkrir sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með liraglútið tilkynntu um a.m.k. eitt tilfelli alvarlegs niðurgangs. Niðurgangur getur haft áhrif á frásög lyfja til inntöku sem gefin eru samhliða.

Warfarín og aðrar kúmarínafleiður

Ekki hefur verið gerð rannsókn á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvæga milliverkun við virk efni sem eru torleyst eða hafa þröngan lækningalegan stuðul, svo sem warfarín. Þegar liraglútið meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru á warfaríni eða öðrum kúmarínafleiðum er mælt með tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio).

Parasetamól (Asetamínófen)

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir parasetamóli eftir einn 1.000 mg skammt. C_{max} parasetamóls lækkaði um 31% og miðgildi t_{max} seinkaði í allt að 15 mín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliðanotkun parasetamóls.

Atorvastatín

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir atorvastatíni eftir kjöf á stökum 40 mg skammti af atorvastatíni. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns þegar það er gefið samhliða liraglútið. C_{max} atorvastatíns lækkaði um 38% og miðgildi t_{max} fór úr 1 klst. í 3 klst. þegar það var gefið samhliða liraglútið.

Griseofulvín

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir griseofulvíni eftir gjöf á stökum 500 mg skammti af griseofulvíni. $C_{\max}$ griseofulvíns jókst um 37% en miðgildi $t_{\max}$ breyttist ekki. Ekki er þörf á skammtaaðlögun griseofulvíns eða annarra efnasambanda sem eru torleyst og eru mjög gegndræp.

Dígoxín

Þegar stakur 1 mg skammtur af dígoxíni var gefinn ásamt liraglútið lækkuðu AUC-gildi dígoxíns um 16%, $C_{\max}$ lækkaði um 31%. Miðgildi $t_{\max}$ dígoxíns fór úr 1 klst. í 1,5 klst. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun dígoxíns.

Lísínópríl

Þegar stakur 20 mg skammtur af lísínópríli var gefinn ásamt liraglútið lækkaði AUC-gildi lísínópríls um 15%, $C_{\max}$ lækkaði um 27%. Miðgildi $t_{\max}$ lísínópríls fór úr 6 klst. í 8 klst. Þegar það var gefið samhliða liraglútið. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun lísínópríls.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Liraglútið lækkaði $C_{\max}$ etínýlestradíóls um 12% og levónorgestrels um 13% í kjölfar gjafar á stökum skammti af getnaðarvarnarlyfi til inntöku. $t_{\max}$ beggja efnasambandanna seinkaði um 1,5 klst. Þegar þau voru gefin samhliða liraglútið. Engin klínískt mikilvæg áhrif urðu á heildarútsetningu fyrir etínýlestradíóli eða levónorgestreli. Getnaðarvörn er því talin vera óbreytt þegar hún er gefin samhliða liraglútið.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun liraglútiðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki skal nota liraglútið á meðgöngu. Hætta skal meðferð með liraglútið ef sjúklingurinn óskar eftir að verða þunguð eða ef þungun á sér stað.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort liraglútið skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að flutningur liraglútiðs og umbrotsefna af svipaðri byggingu yfir í mjólk er lítill. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt meðferðartengda minnkun á vexti rottuunga á spena (sjá kafla 5.3). Saxenda má ekki gefa konum með barn á brjósti þar sem reynsla er ekki fyrir hendi.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki gefið til kynna skaðleg áhrif á frjósemi að undanskilinni örlítilli fækkun lifandi fósturvísa (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Saxenda hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó má búast við sundli einkum á þremur fyrstu mánuðum meðferðar með Saxenda. Ef sundl kemur fram skal aka og nota vélar með varúð.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi:

Öryggi Saxenda var metið í 5 tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem tóku til 5.813 fullorðinna sjúklinga í ofþyngd eða með offitu með a.m.k. einn þyngdartengdan fylgisjúkdóm. Í heildina voru aukaverkanir frá meltingarfærum algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um meðan á meðferð stóð (67,9%) (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 3 eru talðar upp aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt á að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá fullorðnum

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð	
Efnaskipti og næring		Blóðsykursfall*	Vökvaskortur		
Geðræn vandamál		Svefnleysi**			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Bragðtruflun			
Hjarta			Hraðtaktur		
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Niðurgangur Hægðatregða	Munnþurrkur Meltingartruflanir Magabólga Maga- og vélindabakflæði Verkir í efri hluta kviðarhols Vindgangur Ropi Þaninn kviður	Brisbólga*** Seinkuð magatæming*** *		Þarmastífla†
Lifur og gall		Gallsteinar***	Gallblöðrubólga***		
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði		Húðmýlildi
Nýru og þvægfæri				Bráð nýrnabilun Skert nýrna-starfsemi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Viðbrögð á stungustað Þröttleysi Þreyta	Lasleiki		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lípasa Hækkun amýlása			

*Blóðsykursfall (samkvæmt einkennum sem sjúklingar skráðu sjálfir og er ekki staðfest með blóðsykursmælingum) hjá sjúklingum án sykursýki af tegund 2 sem fá meðferð með Saxenda samhliða mataræði og hreyfingu. Frekari upplýsingar má finna í kaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

**Svefnleysi kom aðallega fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

***Sjá kafla 4.4.

****Úr II., IIIa. og IIIb. stigs samanburðarrannsóknum.

† Aukaverkun frá því eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Blóðsykursfall hjá sjúklingum án sykursýki af tegund 2

Í klínískum rannsóknum hjá offitu- og ofþyngdarsjúklingum án sykursýki af tegund 2 sem fengu Saxenda samhliða ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu, var ekki tilkynnt um nein tilvik alvarlegs blóðsykursfalls (sem krafðist aðstoðar þriðja aðila). Tilkynnt var um einkenni blóðsykursfalls hjá 1,6% sjúklinga sem fengu Saxenda og 1,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þessi tilvik voru þó ekki staðfest með blóðsykursmælingum. Meirihluti tilvikanna voru væg.

Blóðsykursfall hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Í klínískri rannsókn hjá offitu- og ofþyngdarsjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með Saxenda samhliða ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu, var tilkynnt um alvarlegt blóðsykursfall (sem krafðist aðstoðar þriðja aðila) hjá 0,7% sjúklinga sem fengu Saxenda og einungis hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með súlfónýlúrealyfi. Einnig var tilkynnt um staðfest blóðsykursfall með einkennum hjá 43,6% sjúklinga sem fengu Saxenda og 27,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliðameðferð með súlfónýlúrealyfi, var tilkynnt um staðfest blóðsykursfall með einkennum (skilgreint sem glúkósaþéttni í plasma $\leq 3,9$ mmól/l með einkennum) hjá 15,7% sjúklinga sem fengu Saxenda og 7,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Blóðsykursfall hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fá insúlín

Í klínískri rannsókn hjá offitu- og ofþyngdarsjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með insúlíni og liraglú tíði 3,0 mg/sólarhring samhliða ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu og allt að tveimur sykursýkilyfjum til inntöku, var tilkynnt um alvarlegt blóðsykursfall (sem krafðist aðstoðar þriðja aðila) hjá 1,5% sjúklinga sem fengu liraglú tíð 3,0 mg/sólarhring. Í rannsókninni var tilkynnt um staðfest blóðsykursfall með einkennum (skilgreint sem glúkósaþéttni í plasma $\leq 3,9$ mmól/l með einkennum) hjá 47,2% sjúklinga sem fengu liraglú tíð 3,0 mg/sólarhring og 51,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu samhliðameðferð með súlfónýlúrealyfi, var tilkynnt um staðfest blóðsykursfall með einkennum hjá 60,9% sjúklinga sem fengu liraglú tíð 3,0 mg/sólarhring og 60,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Flest tilvik aukaverkana frá meltingarfærum voru væg eða miðlungsmikil, skammvinn og leiddu ekki til þess að meðferð var hætt. Einkennin komu yfirleitt fram á fyrstu vikum meðferðar og dró úr þeim innan nokkurra daga eða vikna við áframhaldandi meðferð.

Sjúklingar ≥ 65 ára geta fundið meira fyrir einkennum frá meltingarfærum þegar þeir fá meðferð með Saxenda.

Sjúklingar með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín.) geta fundið meira fyrir einkennum frá meltingarfærum þegar þeir fá meðferð með Saxenda.

Bráð nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með GLP-1 viðtakaörvum. Meirihluti tilkynntra tilvika komu fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið ógleði, uppköst eða niðurgang sem leiddu til skerts blóðrúmmáls (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðaofnæmisviðbragða með einkennum eins og lágþrýstingi, hjartsláttarónotum, mæði og bjúg eftir markaðssetningu liraglú tíðs. Bráðaofnæmisviðbrögð geta hugsanlega verið lífshættuleg. Ef grunur er um bráðaofnæmisviðbrögð skal hætta notkun liraglú tíðs og ekki skal hefja meðferð aftur (sjá kafla 4.3).

Viðbrögð á stungustað

Tilkynnt hefur verið um viðbrögð á stungustað hjá sjúklingum sem fengu Saxenda. Þessi viðbrögð voru yfirleitt væg og skammvinn og flest hurfu við áframhaldandi meðferð.

Hraðtaktur

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um hraðtakt hjá 0,6% sjúklinga sem fengu Saxenda og hjá 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meirihluti tilvikanna voru væg eða miðlungsmikil. Tilvikin voru einangruð og meirihluti þeirra lagaðist við áframhaldandi meðferð með Saxenda.

Húðmýlildi

Húðmýlildi getur komið fram á stungustað (sjá kafla 4.2).

Börn

Í klínískri rannsókn hjá unglingum á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára með offitu, fengu 125 sjúklingar Saxenda í 56 vikur.

Í heildina voru tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá unglingum með offitu sambærilegar við það sem sást hjá fullorðnum. Uppköst voru tvöfalt algengari hjá unglingum en fullorðnum. Hlutfall sjúklinga sem greindi frá a.m.k. einu tilviki af klínískt marktæku blóðsykursfalli var hærra hjá þeim sem fengu liraglútíð (1,6%) samanborið við lyfleysu (0,8%). Ekki komu fram nein tilvik um alvarlegt blóðsykursfall í rannsókninni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun á allt að 72 mg (24-faldur ráðlagður skammtur til þyngdarstjórnunar). Meðal einkenna sem greint var frá voru veruleg ógleði, uppköst og alvarleg tilfelli blóðsykursfalls.

Ef ofskömmtnun á sér stað skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings. Fylgjast skal með sjúklingi m.t.t. klínískra einkanna vökvaskorts og hafa eftirlit með blóðsykri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, hliðstæður við glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1).
ATC-flokkur: A10BJ02.

Verkunarháttur

Liraglútíð er asýleruð hliðstæða við manna glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1) með 97% samsvörun amínósýruraða við innlægt GLP-1 úr mönnum. Liraglútíð binst við og virkjar GLP-1 viðtakann (GLP-1R).

GLP-1 er lífeðlisfræðilegt efni sem stjórnar matarlyst og fæðuinntöku, en nákvæmur verkunarmáti er ekki að fullu þekktur. Í dýrarrannsóknum leiddi útlæg gjöf liraglútíðs til upptöku í tilteknum svæðum heilans sem taka þátt í að stjórna matarlyst þar sem liraglútíð, með sértækri virkjun GLP-1R, jók lykil-sedduþilfinningu og minnkaði lykil-hungurþilfinningu og leiddi þannig til minnkaðrar líkamsþyngdar.

Tjáning GLP-1 viðtaka er einnig á sérstökum stöðum í hjarta, æðum, ónæmiskerfi og nýrum. Í músalíkönunum fyrir æðakölkun kom liraglútíð í veg fyrir áframhaldandi skellumyndun innan í

slagæðum og dró úr bólgu í skellunum. Að auki hafði liraglútið jákvæð áhrif á lípíð í plasma. Liraglútið minnkaði ekki þær skellur sem höfðu þegar myndast áður en meðferð hófst.

Lyfhrif

Liraglútið lækkar líkamsþyngd hjá mönnum aðallega í gegnum tap á fitumassa og er hlutfallslegt tap á innýflafitu meira en tap á fitu undir húð. Liraglútið stjórnar matarlyst með því að auka tilfinningu fyrir seddu og ofmettun en minnkar hungurtilfinningu og líkur á fæðuneyslu, og leiðir þannig til minnkaðrar fæðuinntöku. Liraglútið eykur ekki orkunotkun í samanburði við lyfleysu.

Liraglútið örvar seytingu insúlíns og dregur úr seytingu glúkagóns á glúkósaháðan máta sem veldur lækkun á glúkósa eftir föstu og máltíð. Glúkósalækkandi áhrifin koma skýrar fram hjá sjúklingum með skert sykurþol og sykursýki en hjá sjúklingum með eðlilegan blóðsykur. Klínískar rannsóknir benda til þess að liraglútið bæti og viðhaldi starfsemi betafrumna, samkvæmt HOMA-B og hlutfalli milli forinsúlíns og insúlíns.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi liraglútiðs til þyngdarstjórnunar ásamt minnkaðri hitaeningainntöku og aukinni hreyfingu voru rannsökuð í fjórum III. stigs slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem tóku til alls 5.358 fullorðinna sjúklinga.

- **Rannsókn 1 (SCALE offita & skert sykurþol - 1839):** Samtals 3.731 sjúklingi með offitu ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eða í yfirþyngd ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) með blóðfituröskun og/eða háþrýsting var lagskipt í samræmi við skert sykurþolsástand og BMI við upphaf ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eða $< 30 \text{ kg/m}^2$). Öllum 3.731 sjúklingunum var slembiraðað í 56 vikna meðferð og þeim 2.254 sjúklingum sem voru með skert sykurþol við skimun var slembiraðað í 160 vikna meðferð. Báðum meðferðartímabilunum var fylgt eftir með 12-vikna eftirfylgni áhorfstímabili án lyfs/lyfleysu. Inngrip í lífsstíl með fæði með takmarkaðri orku og ráðgjöf varðandi hreyfingu var bakgrunnsmeðferð hjá öllum sjúklingum. Í 56 vikna hluta rannsóknar 1 var lagt mat á þyngdartap hjá öllum 3.731 slembiröðuðum sjúklingunum (2.590 luku rannsókn). Í 160 vikna hluta rannsóknar 1 var lagt mat á tíma að byrjun sykursýki af tegund 2 hjá 2.254 slembiröðuðum sjúklingunum með skert sykurþol (1.128 luku rannsókn).
- **Rannsókn 2 (SCALE sykursýki - 1922):** 56 vikna rannsókn þar sem þyngdartap var metið hjá 846 slembiröðuðum (628 luku rannsókn) offitu- og ofþyngdarsjúklingum með ónóga stjórn á sykursýki af tegund 2 (HbA_{1c} á bilinu 7-10%). Bakgrunnsmeðferð við upphaf rannsóknar var ýmist bætt mataræði og hreyfing eingöngu, metformín, súlfónýlúrealyf, glitasón gefið eitt sér eða samsetning með einhverjum þessara þátta.
- **Rannsókn 3 (SCALE kæfisvefn - 3970):** 32 vikna rannsókn þar sem alvarleiki kæfisvefns og þyngdartap var metið hjá 359 slembiröðuðum (276 luku rannsókn) offitusjúklingum með miðlungsmikinn eða alvarlegan kæfisvefn.
- **Rannsókn 4 (SCALE viðhald - 1923):** 56 vikna rannsókn þar sem viðhald þyngdar og þyngdartaps var metið hjá 422 slembiröðuðum (305 luku rannsókn) offitu- og ofþyngdarsjúklingum með háþrýsting eða blóðfituröskun eftir $\geq 5\%$ þyngdartap sem náðist með skertri hitaeningainntöku.

Líkamsþyngd

Meira þyngdartap náðist með liraglútið samanborið við lyfleysu hjá offitu-/ ofþyngdarsjúklingum í öllum hópum sem voru rannsakaðir. Hærra hlutfall sjúklinga í rannsóknarþýðinu náði $\geq 5\%$ og $> 10\%$ þyngdartapi með liraglútið en lyfleysu (töflur 4-6). Í 160 vikna hluta rannsóknar 1 kom þyngdartapið aðallega fram á fyrsta árinu og viðhélst út 160 vikur. Í rannsókn 4 héldu fleiri sjúklingar við þyngdartapi sem náðist fyrir upphaf meðferðar með liraglútið en lyfleysu (81,4% og 48,9%, talið í sömu röð). Upplýsingar um þyngdartap, svörun, tímabil og samanlagða dreifingu þyngdarbreytinga (%) fyrir rannsókn 1-4 eru í töflum 4-8 og myndum 1, 2 og 3.

Þyngdartapssvörun eftir 12 vikna meðferð með liraglú tíði (3,0 mg)

Þeir sem sýndu hraða svörun voru skilgreindir sem sjúklingar sem náðu $\geq 5\%$ þyngdartapi eftir 12 vikur á meðferðarskammti af liraglú tíði (4 vikur með skammtaaukningu og 12 vikur á meðferðarskammti). Í 56 vikna hluta rannsóknar 1 náðu $67,5\% \geq 5\%$ þyngdartapi eftir 12 vikur. Í rannsókn 2 náðu $50,4\% \geq 5\%$ þyngdartapi eftir 12 vikur. Við áframhaldandi meðferð með liraglú tíði er áætlað að $86,2\%$ af þeim sem sýndu hraða svörun nái $\geq 5\%$ þyngdartapi og áætlað er að 51% nái $\geq 10\%$ þyngdartapi eftir 1 árs meðferð. Áætlað meðalgildi þyngdartaps hjá þeim sem sýndu hraða svörun og ljúka 1. ári meðferðar er $11,2\%$ af upphafsþyngd ($9,7\%$ hjá körlum og $11,6\%$ hjá konum). Hjá sjúklingum sem náðu $< 5\%$ þyngdartapi eftir 12 vikur á meðferðarskammti af liraglú tíði, er hlutfall sjúklinga sem náðu ekki $\geq 10\%$ þyngdartapi eftir 1 ár $93,4\%$.

Blóðsykurstjórnun

Meðferð með liraglú tíði bætti marktækt blóðsykurstengdar breytur hjá undirhópum með eðlilegan blóðsykur, skert sykurlát og sykursýki af tegund 2. Í 56 vikna hluta rannsóknar 1 fengu færri sjúklingar sem fengu meðferð með liraglú tíði sykursýki af tegund 2 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($0,2\%$ samanborið við $1,1\%$). Fleiri sjúklingar með skert sykurlát í upphafi höfðu fengið bót á skerta sykurláti, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($69,2\%$ samanborið við $32,7\%$). Í 160 vikna hluta rannsóknar 1 var aðalendapunkturinn hlutfall sjúklinga sem fengu sykursýki af tegund 2 metið sem tími að byrjun. Í viku 160, meðan á meðferð stóð, voru 3% á meðferð með Saxenda og 11% á meðferð með lyfleysu greind með sykursýki af tegund 2. Áætlaður tími að byrjun sykursýki af tegund 2 hjá sjúklingum á meðferð með liraglú tíði $3,0$ mg var $2,7$ sinnum lengri (með 95% öryggisbili [$1,9, 3,9$]), og áhættuhlutfall fyrir hættu á að fá sykursýki af tegund 2 var $0,2$ fyrir liraglú tíð borið saman við lyfleysu.

Áhættuþættir hjarta- og efnaskiptasjúkdóma (cardiometabolic risk factors)

Meðferð með liraglú tíði bætti marktækt slagbilsþrýsting og mittisummál samanborið við lyfleysu (tölur 4, 5 og 6).

Stuðull öndunarstopps/minnkaðrar öndunargetu (AHI)

Meðferð með liraglú tíði dró marktækt úr alvarleika teppukæfisvefns samkvæmt mati á breytingu frá grunnildi AHI samanborið við lyfleysu (tafla 7).

Tafla 4 Rannsókn 1: Breytingar frá grunngildum líkamsþyngdar, blóðsykurs og þáttum hjarta- og efnaskiptasjúkdóma í viku 56

	Saxenda (N=2437)	Lyfleysa (N=1225)	Saxenda samanborið við lyfleysu		
Líkamsþyngd					
Grunngildi, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Meðalbreyting í viku 56, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Meðalbreyting í viku 56, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst ≥5% líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst >10% líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Blóðsykur og þættir hjarta- og efnaskiptasjúkdóma					
	Grunn-gildi	Breyting	Grunn-gildi	Breyting	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmól/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Slagbilsþrýstingur, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Þanbilsþrýstingur, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Mittisummál, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

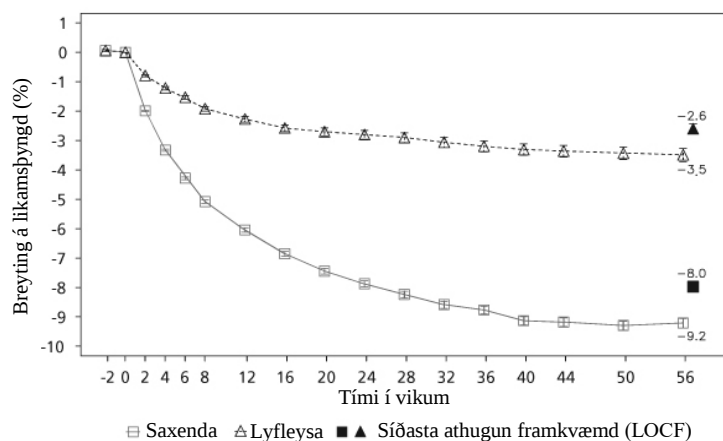
Greining á heildarþýði. Fyrir líkamsþyngd, HbA_{1c}, FPG, blóðþrýsting og mittisummál eru grunngildin meðaltöl, breytingar frá grunngildi í viku 56 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 56 er áætlaður meðferðarmunur. Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst $\geq 5\%$ af líkamsþyngd eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Gildi sem vantaði eftir grunngildi voru áætluð með því að nota gildi úr síðustu athugun sem var framkvæmd. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=öryggisbil. FPG=fastandi glúkósi í plasma. SD=staðalfrávik.

Tafla 5 Rannsókn 1: Breytingar frá grunngildum líkamsþyngdar, blóðsykurs og þáttum hjarta- og efnaskiptasjúkdóma í viku 160

	Saxenda (N=1472)	Lyfleysa (N=738)	Saxenda samanborið við lyfleysu		
Líkamsþyngd					
Grunngildi, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Meðalbreyting í viku 160, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Meðalbreyting í viku 160, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst ≥5% líkamsþyngdar í viku 160, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst >10% líkamsþyngdar í viku 160, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Blóðsykur og þættir hjarta- og efnaskiptasjúkdóma					
	Grunn-gildi	Breyting	Grunn-gildi	Breyting	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmól/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Slagbilsþrýstingur, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Þanbilsþrýstingur, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Mittisummál, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

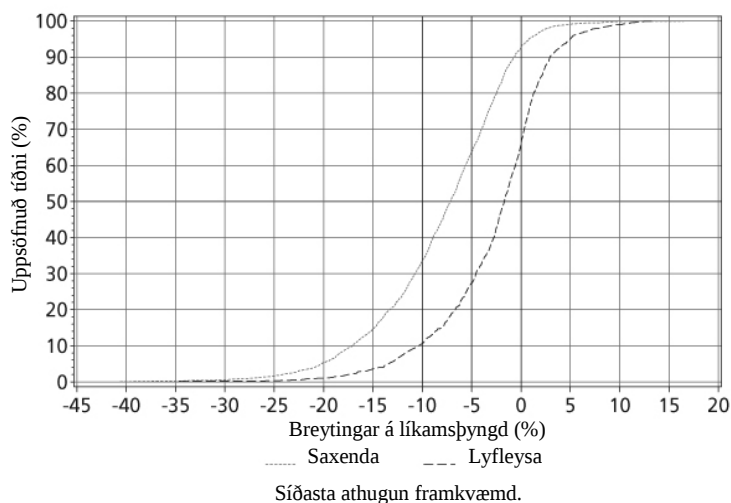
Greining á heildarþýði. Fyrir líkamsþyngd, HbA_{1c}, FPG, blóðþrýsting og mittisummál eru grunngildin meðaltöl, breytingar frá grunngildi í viku 160 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 160 er áætlaður

meðferðarmunur. Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst ≥ 5 / $>10\%$ af líkamsþyngd eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Gildi sem vantaði eftir grunnngildi voru áætluð með því að nota gildi úr síðustu athugun sem var framkvæmd.** $p < 0,0001$. CI=öryggisbil. FPG=fastandi glúkósi í plasma. SD=staðalfrávik.



Gildi fyrir sjúklinga sem luku hverri skipulagðri heimsókn

Mynd 1 Breytingar frá grunnngildi líkamsþyngdar (%) á tíma í rannsókn 1 (0-56 vikur)



Mynd 2 Uppsöfnuð dreifing þyngdarbreytinga (%) eftir 56 vikna meðferð í rannsókn 1

Tafla 6 Rannsókn 2: Breytingar frá grunnngildum líkamsþyngdar, blóðsykurs og þáttum hjarta- og efnaskiptasjúkdóma í viku 56

	Saxenda (N=412)	Lyfleysa (N=211)	Saxenda samanborið við lyfleysu
Líkamsþyngd			
Grunnngildi, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-
Meðalbreyting í viku 56, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)
Meðalbreyting í viku 56, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $\geq 5\%$ líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $>10\%$ líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)

	Saxenda (N=412)		Lyfleysa (N=211)		Saxenda samanborið við lyfleysu
Blóðsykur og þættir hjarta- og efnaskiptasjúkdóma	Grunn-gildi	Breyting	Grunn-gildi	Breyting	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmól/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Slagbilsþrýstingur, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Þanbilsþrýstingur, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Mittisummál, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Greining á heildarþýði. Fyrir líkamsþyngd, HbA_{1c}, FPG, blóðþrýsting og mittisummál eru grunngildin meðaltöl, breytingar frá grunngildi í viku 56 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 56 er áætlaður meðferðarmunur. Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst $\geq 5/ > 10\%$ af líkamsþyngd eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Gildi sem vantaði eftir grunngildi voru áætluð með því að nota gildi úr síðustu athugun sem var framkvæmd. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=öryggisbil. FPG=fastandi glúkósi í plasma. SD=staðalfrávik.

Tafla 7 Rannsókn 3: Breytingar frá grunngildum líkamsþyngdar og stuðuls öndunarstopps/minnkaðrar öndunargetu í viku 32

	Saxenda (N=180)		Lyfleysa (N=179)		Saxenda samanborið við lyfleysu
Líkamsþyngd					
Grunngildi, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Meðalbreyting í viku 32, % (95% CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Meðalbreyting í viku 32, kg (95% CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $\geq 5\%$ líkamsþyngdar í viku 32, % (95% CI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $> 10\%$ líkamsþyngdar í viku 32, % (95% CI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)

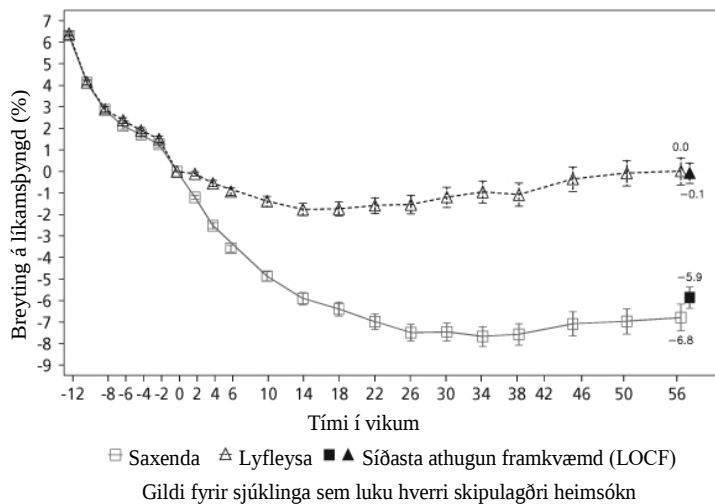
	Grunn-gildi	Breyting	Grunn-gildi	Breyting	
Stuðull öndunarstopps/minnkaðrar öndunargetu, tilvik/klst.	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Greining á heildarþýði. Grunn-gildi eru meðaltöl, breytingar frá grunn-gildi í viku 32 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 32 er áætlaður meðferðarmunur (95% CI). Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst $\geq 5/ > 10\%$ af líkamsþyngd eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Gildi sem vantaði eftir grunn-gildi voru áætluð með því að nota gildi úr síðustu athugun sem var framkvæmd. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=öryggisbil. SD=staðalfrávik.

Tafla 8 Rannsókn 4: Breyting líkamsþyngdar frá grunn-gildi í viku 56

	Saxenda (N=207)		Lyfleysa (N=206)		Saxenda samanborið við lyfleysu
Grunngildi, kg (SD)	100,7 (20,8)		98,9 (21,2)		-
Meðalbreyting í viku 56, % (95% CI)	-6,3		-0,2		-6,1** (-7,5; -4,6)
Meðalbreyting í viku 56, kg (95% CI)	-6,0		-0,2		-5,9** (-7,3; -4,4)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $\geq 5\%$ líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	50,7		21,3		3,8** (2,4; 6,0)
Hlutfall sjúklinga sem hafa misst $> 10\%$ líkamsþyngdar í viku 56, % (95% CI)	27,4		6,8		5,1** (2,7; 9,7)

Greining á heildarþýði. Grunn-gildi eru meðaltöl, breytingar frá grunn-gildi í viku 56 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 56 er áætlaður meðferðarmunur. Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst $\geq 5/ > 10\%$ af líkamsþyngd eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Gildi sem vantaði eftir grunn-gildi voru áætluð með því að nota gildi úr síðustu athugun sem var framkvæmd. ** p < 0,0001. CI=öryggisbil. SD=staðalfrávik.



Mynd 3 Breytingar frá slembiröðun (vika 0) á líkamsþyngd (%) eftir tíma í rannsókn 4

Fyrir viku 0 voru sjúklingar einungis meðhöndlaðir með hitaeningasnauðu mataræði og hreyfingu. Í viku 0 var sjúklingum slembiraðað og fengu annaðhvort Saxenda eða lyfleysu.

Ónæmismyndun

Í samræmi við hugsanlega ónæmismyndandi eiginleika prótín- og peptíðlyfja geta sjúklingar myndað mótefni gegn liraglú tíði eftir meðferð með liraglú tíði. Í klínískum rannsóknum mynduðu 2,5% sjúklinga sem fengu liraglú tíð mótefni gegn liraglú tíði. Mótefnamyndun hefur ekki verið tengd við minnkaða virkni liraglú tíðs.

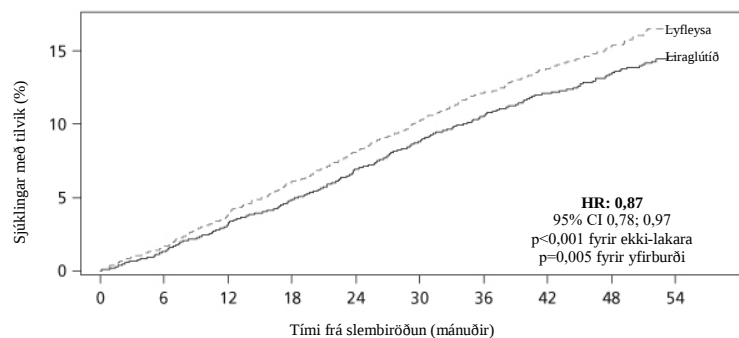
Mat á hjarta- og æðastarfsemi

Meiriháttar aukaverkanir frá hjarta- og æðakerfi (major adverse cardiovascular events (MACE)) voru metin af utanaðkomandi óháðum hópi sérfræðinga og skilgreind sem hjartadrep og heilablóðfall sem ekki eru banvæn og dauðsfall tengt hjarta og æðakerfi. Í öllum langtíma klínísku rannsóknunum með Saxenda komu fram 6 MACE hjá sjúklingum sem fengu liraglú tíð og 10 MACE hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Áhættuhlutfallið og 95% CI er 0,33 [0,12; 0,90] fyrir liraglú tíð samanborið við lyfleysu. Meðalaukning á hjartsláttartíðni frá grunnildinu 2,5 slög á mínútu (á bilinu 1,6 til 3,6 slög á mínútu í rannsóknunum) hefur komið fram í klínískum III. stigs rannsóknunum með liraglú tíði. Hjartsláttartíðnin náði hámarki eftir u.þ.b. 6 vikur. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaáhrif þessarar meðalaukningar á hjartsláttartíðni. Breytingin á hjartsláttartíðni gekk til baka þegar meðferð með liraglú tíði var hætt (sjá kafla 4.4).

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) tók til 9.340 sjúklinga með ónóga stjórn á sykursýki af tegund 2. Mikill meirihluti þeirra var með hjarta- eða æðasjúkdóm. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort allt að 1,8 mg sólarhringsskammt af liraglú tíði (4.688) eða lyfleysu (4.672), bæði til viðbótar við hefðbundna meðferð.

Útsetning var á bilinu 3,5 til 5 ár. Meðalaldur var 64 ár og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,5 kg/m². Meðalgildi HbA_{1c} við upphaf var 8,7 og hafði batnað eftir 3 ár um 1,2% hjá sjúklingum sem fengu liraglú tíð og um 0,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Aðalendapunktur var tíminn frá slembiröðun og þar til alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar kom fram (MACE): dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og heilaslag sem ekki leiddi til dauða.

Liraglú tíð dró marktækt úr tíðnialvarlegra aukaverkana á hjarta eða æðar (aðalendapunktur, MACE) samanborið við lyfleysu (3,41 samanborið við 3,90 á hver 100 sjúklingaár athugunar í liraglú tíð- og lyfleysuhópunum, talið í sömu röð), áhættan minnkaði um 13%, HR 0,87; [0,78; 0,97] [95% CI]) (p=0,005) (sjá mynd 4).



Sjúklingar í hættu:											
Lyfleysa	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407	
Liraglútið	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424	

FAS: fullt greiningarsett.

Mynd 4 Kaplan Meier graf yfir tíma fram að fyrsta MACE – Heildarþýði

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Saxenda hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á offitu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Í tvíblindri rannsókn þar sem verkun og öryggi Saxenda á þyngdartap hjá unglingum 12 ára og eldri með offitu voru borin saman við lyfleysu, sýndi Saxenda yfirburði samanborið við lyfleysu hvað varðar þyngdartap (metið sem BMI staðalfráviksskor) eftir 56 vikna meðferð (tafla 9).

Hærra hlutfall sjúklinga náði $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ lækkun á BMI með liraglútið en með lyfleysu, sem og meiri lækkun á meðaltalsgildi BMI og líkamsþyngd (tafla 9). Eftir 26 vikna eftirfylgnitíma án lyfs, kom þyngdaraukning fram að nýju hjá þeim sem fengu liraglútið samanborið við lyfleysu (tafla 9).

Tafla 9 Rannsókn 4180: Breytingar frá grunnildi á líkamsþyngd og BMI í viku 56 og breyting á staðalfráviksskori BMI frá viku 56 til viku 82

	Saxenda (N=125)	Lyfleysa (N=126)	Saxenda samanborið við lyfleysu
Staðalfráviksskor (SDS) BMI			
Grunngildi, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Meðalbreyting í viku 56 (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Vika 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Meðalbreyting frá viku 56 til viku 82, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Líkamsþyngd			
Grunngildi, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Meðalbreyting í viku 56, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Meðalbreyting í viku 56, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Grunngildi, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Meðalbreyting í viku 56, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Hlutfall sjúklinga með $\geq 5\%$ lækkun á grunnildi BMI í viku 56, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Hlutfall sjúklinga með $\geq 10\%$ lækkun á grunnildi BMI í viku 56, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Greining á heildarþýði. Fyrir staðalfráviksskor BMI, líkamsþyngd og BMI eru grunnildin meðaltöl, breytingar frá grunnildi í viku 56 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 56 er áætlaður meðferðarmunur. Fyrir staðalfráviksskor BMI eru gildi í viku 56 meðaltöl, breytingar frá viku 56 til viku 82 eru áætluð meðaltöl (minnstu kvaðröt) og meðferðarsamanburður í viku 82 er áætlaður meðferðarmunur. Fyrir það hlutfall sjúklinga sem hefur misst $\geq 5\%/>10\%$ af grunnildi BMI eru áætluð líkindahlutföll gefin upp. Athuganir sem vantaði voru tilreiknaðar úr lyfleysuhópnum byggt á stökki (jump) í viðmiðunar margfeldis ($\times 100$) reiknaðferð (reference multiple imputation approach). * $p < 0,01$. ** $p < 0,001$. CI=öryggisbil. SD=staðalfrávik.

Byggt á þoli, var skammtur aukinn í 3,0 mg og þoldist hjá 103 sjúklingum (82,4%), hjá 11 sjúklingum (8,8%) var skammtur aukinn í 2,4 mg og þoldist, hjá 4 sjúklingum (3,2%) var skammtur aukinn í 1,8 mg og þoldist, hjá 4 sjúklingum (3,2%) var skammtur aukinn í 1,2 mg og 3 sjúklingar (2,4%) voru áfram á skammtinum 0,6 mg.

Engin áhrif á vöxt eða kynþroska komu fram eftir 56 vikna meðferð.

Framkvæmd var 16 vikna tvíblind, 36 vikna opin rannsókn til að meta verkun og öryggi Saxenda hjá börnum með Prader-Willi heilkenni og offitu. Í rannsókninni voru 32 sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára (hluti A) og 24 sjúklingar á aldrinum 6 til <12 ára (hluti B). Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá Saxenda eða lyfleysu. Sjúklingar með líkamsþyngd undir 45 kg hófu skammtaaukningu við minni skammt; 0,3 mg í stað 0,6 mg og var skammtur aukinn í 2,4 mg hámarksskammt.

Áætlaður meðferðarmunur á staðalfráviksskori meðaltals BMI eftir 16 vikur (hluti A: -0,20 samanborið við -0,13; hluti B: -0,50 samanborið við -0,44) og 52 vikur (hluti A: -0,31 samanborið við -0,17; hluti B: -0,73 samanborið við -0,67) var svipaður fyrir Saxenda og lyfleysu. Engin viðbótarvandkvæði varðandi öryggi komu fram í rannsókninni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Liraglútið frásogaðist hægt eftir gjöf undir húð, hámarksstyrkur náðist u.þ.b. 11 klst. eftir lyfjagjöf. Meðalþéttni liraglútiðs við jafnvægi ($AUC_{\tau/24}$) var u.þ.b. 31 nmól/l hjá offitusjúklingum (BMI 30-40 kg/m²) eftir gjöf á 3 mg af liraglútið. Útsetning fyrir liraglútið jókst í réttu hlutfalli við skammta. Heildaraðgengi liraglútiðs eftir gjöf undir húð er um það bil 55%.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál eftir gjöf undir húð er að meðaltali 20-25 l (hjá einstaklingi sem er u.þ.b. 100 kg að þyngd). Liraglútið er að mestu leyti bundið plasmapróteinum (>98%).

Umbrot

Þegar heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af [³H]-liraglútið var aðalþátturinn í plasma í 24 klst. óbreytt liraglútið. Tvö minniháttar umbrotsefni greindust í plasma ($\leq 9\%$ og $\leq 5\%$ af heildarútsetningu fyrir geislavirkni í plasma).

Brotthvarf

Liraglútið umbrotnar innrænt á svipaðan hátt og stærri prótín án þess að neitt sérstakt líffæri hafi verið helsta brotthvarfsleiðin. Eftir gjöf skammts af [³H]-liraglútið greindist ekkert óbreytt liraglútið í þvagi eða saur. Einungis lítill hluti af geislavirka skammtinum skildist út sem liraglútiðtengd umbrotsefni í þvagi eða saur (6% og 5%, talið í sömu röð). Geislavirkur útskilnaður í þvagi og saur átti sér að mestu leyti stað fyrstu 6-8 dagana og um var að ræða þrjú minni háttar umbrotsefni í hvoru tilviki fyrir sig.

Meðalúthreinsun eftir gjöf liraglútiðs undir húð er um það bil 0,9-1,4 l/klst. og er helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 13 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs samkvæmt niðurstöðum þýðisgreiningar á lyfjahvörfum ofþyngdar- og offitusjúklinga (18 til 82 ára). Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs.

Kyn

Samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er þyngdarleiðrétt úthreinsun liraglútíðs 24% minni hjá konum samanborið við karla. Samkvæmt upplýsingum um svörun við útsetningu er engin þörf á skammtaaðlögun vegna kynferðis.

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem tók til ofþyngdar- og offitusjúklinga af hvítum, svörtum, asískum og rómönskum/ekki rómönskum kynþætti.

Líkamsþyngd

Útsetning fyrir liraglútíði minnkar með aukinni grunnlíkamsþyngd. 3,0 mg dagsskammtur af liraglútíði veitti fullnægjandi altæka útsetningu á líkamsþyngdarbilinu 60-234 kg, á því þyngdarbili var svörun við útsetningu metin í klínísku rannsóknunum. Útsetning fyrir liraglútíði var ekki rannsökuð hjá sjúklingum með líkamsþyngd > 234 kg.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf liraglútíðs voru metin hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi í rannsókn á gjöf á stökum skammti (0,75 mg). Útsetning fyrir liraglútíði minnkaði um 13–23% hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Útsetning var marktækt minni (44%) hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi > 9).

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir liraglútíði var minni hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi en einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í rannsókn á stökum skammti (0,75 mg). Útsetning fyrir liraglútíði minnkaði um 33%, 14%, 27% og 26% hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og verulega (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst himnuskilunar, talið í sömu röð.

Börn

Lyfjahvörf fyrir liraglútíð 3,0 mg voru metin í klínískum rannsóknum hjá unglingum með offitu á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára (134 sjúklingar, líkamsþyngd 62-178 kg). Útsetning fyrir liraglútíði hjá unglingum (á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára) var svipuð og hjá fullorðnum með offitu.

Lyfjahvörf voru einnig metin í klínískri lyfjafræðirannsókn hjá börnum með offitu á aldrinum 7-11 ára (13 sjúklingar, líkamsþyngd 54-87 kg).

Útsetning fyrir 3,0 mg af liraglútíði var sambærileg hjá börnum á aldrinum 7 til 11 ára, unglingum og fullorðnum með offitu, eftir að leiðrétt var fyrir líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem stóðu í tvö ár fundust C-frumuæxli sem ekki voru banvæn í rottum og músum. Hjá rottum var ekki unnt að greina þéttni þar sem engar aukaverkanir koma fram (NOAEL). Æxlin fundust ekki í öpum sem fengu meðferð í 20 mánuði. Þessi áhrif á nagdýr eru af völdum ferlis sem miðlað er af sértækum GLP-1 viðtaka, sem hefur ekki eiturverkanir á

erfðaefni, sem nagdýr eru sérstaklega viðkvæm fyrir. Líklega hefur þetta litla þýðingu fyrir menn, þó er ekki hægt að útiloka það alveg. Önnur meðferðartengd æxli hafa ekki fundist.

Dýrarannsóknir gáfu ekki til kynna bein skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi en af hæsta skammti kom fram væg aukning á fósturvísisdauða. Gjöf liraglútíðs um miðbik meðgöngutímans dró úr líkamsþyngd móður og vexti fósturs, með óljósum áhrifum á rifbein hjá rottum og breytingum á beinagrind hjá kaninum. Útsetning fyrir liraglútíði dró úr vexti nýgotinna rottuunga og skerðingin hélt áfram eftir að þeir hættu á spena hjá hópnum sem fékk stærri skammta. Ekki er vitað hvort vaxtarskerðing unga er af völdum minni mjólkurneyslu hjá ungunum vegna beinna áhrifa frá GLP-1 eða vegna minni mjólkurmyndunar móður vegna neyslu færri hitaeininga.

Við klínískt mikilvæga útsetningu hjá ungum rottum olli liraglútíð seinkuðum kynþroska bæði hjá karl- og kvenrottum. Þessar seinkanir höfðu engin áhrif á frjósemi og æxlunargetu hvorki hjá karl- né kvendýrunum, eða á getu kvendýranna til að halda fangi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dínatríumfosfatdihýdrat
Própýlenglýkól
Fenól
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Efni sem blandað er saman við Saxenda geta valdið niðurbroti liraglútíðs. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir

Eftir fyrstu notkun: 1 mánuður

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið ekki nálægt frystihólfinu.

Eftir fyrstu notkun: Geymið við lægri hita en 30°C eða geymið í kæli (2 °C-8 °C).
Hafið hettuna á lyfjapennanum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rörlykja (gler af tegund 1) með stimpli (brómóbútýl) og lagskiptri gúmmíþynnu (brómóbútýl/pólýísópren) í áfylltum fjölskammta einnota lyfjapenna úr pólýprópýleni, pólýasetali, pólýkarbónati og akrýlónitríl bútaðien stýreni.

Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn og getur gefið 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg og 3,0 mg skammta.

Pakkningastærðir eru 1, 3 eða 5 áfylltir lyfjapennar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lausnina má ekki nota ef hún er ekki tær og litlaus eða nær litlaus.

Ekki má nota Saxenda sem hefur frosið.

Lyfjapenninn er hannaður til notkunar með einnota NovoFine eða NovoTwist nálum, allt að 8 mm löngum og allt að 32G finum.

Nálar fylgja ekki með.

Ráðleggja á sjúklingi að farga nálinni eftir hverja inndælingu og geyma lyfjapennann án nálar. Það kemur í veg fyrir mengun, sýkingu og leka. Það tryggir einnig nákvæma skammta.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/992/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. desember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danmörk

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danmörk

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Saxenda 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
liraglútiði

2. VIRK EFNI

1 ml inniheldur 6 mg af liraglútiði. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglútiði

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: dínatríumfosfatdíhýdrat, própýlenglýkól, fenól, saltsýra/natríumhýdroxíð (til pH stillingar), vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 lyfjapenni

3 lyfjapennar

5 lyfjapennar

Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn og getur gefið 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg og 3,0 mg skammta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lyfjapenninn er hannaður til notkunar með einnota NovoFine eða NovoTwist nálum

Nálar fylgja ekki með

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið lyfjapennann ekki með nál á

Á aðeins að nota af einum og sama einstaklingi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/

Fargið lyfjapennanum 1 mánuði eftir fyrstu notkun

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir fyrstu notkun skal geyma lyfjapennann við lægri hita en 30 °C eða í kæli

Geymið lyfjapennann með hettuna á til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Saxenda

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Saxenda 6 mg/ml stungulyf
liraglútið
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNÐ

Novo Nordisk A/S

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Saxenda 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna liraglútið

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Saxenda og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Saxenda
3. Hvernig nota á Saxenda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Saxenda
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Saxenda og við hverju það er notað

Hvað Saxenda er

Saxenda er lyf sem stuðlar að þyngdartapi og inniheldur virka efnið liraglútið. Það er líkt náttúrulega hormóninu glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1) sem er losað úr þörmum eftir máltíð. Saxenda virkar með því að hafa áhrif á viðtaka í heilanum sem stjórna matarlystinni og veldur því að þú finnur fyrir seddutilfinningu og minna hungri. Þetta getur hjálpað þér við að borða minna og draga úr líkamsþyngdinni.

Við hverju Saxenda er notað

Saxenda er notað til að draga úr þyngd til viðbótar við mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum, 18 ára og eldri, sem eru með

- BMI 30 kg/m² eða hærri (offita) eða
- BMI 27 kg/m² til lægri en 30 kg/m² (ofþyngd) og þyngdartengd heilsufarsvandamál (t.d. sykursýki, háan blóðþrýsting, óeðlilegt fitumagn í blóði eða öndunarvandamál í svefni sem kallast „teppukæfisvefn“).

Líkamsþyngdarstuðull (Body Mass Index, BMI) er mælikvarði á þyngd þína í hlutfalli við hæðina.

Þú átt einungis að halda áfram notkun Saxenda ef þú hefur misst a.m.k. 5% upphaflegrar líkamsþyngdar eftir 12 vikur á skammtinum 3 mg/sólarhring (sjá kafla 3). Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú heldur áfram.

Nota má Saxenda sem viðbót við heilsusamlegt mataræði og aukna hreyfingu til þyngdarstjórnunar hjá unglingum 12 ára og eldri sem eru:

- með offitu (samkvæmt greiningu læknis)
- þyngri en 60 kg

Þú átt einungis að halda áfram notkun Saxenda ef BMI hefur lækkað um a.m.k. 4% eftir 12 vikur á skammtinum 3 mg/sólarhring eða hámarksskammti sem þolist. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú heldur áfram.

Mataræði og hreyfing

Læknirinn mun setja þig á sérstakt mataræði og æfingaáætlun. Haltu þig við áætlunina meðan þú notar Saxenda.

2. Áður en byrjað er að nota Saxenda

Ekki má nota Saxenda

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir liraglú tíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Saxenda er notað.

Notkun Saxenda er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarlega hjartabilun.

Lítill reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð ef þú ert 75 ára eða eldri.

Lítill reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ert í blóðskilun.

Lítill reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóma. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Ekki er mælt með notkun lyfsins ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm í maga eða meltingarvegi sem veldur seinkaðri magatæmingu (kallað magalömun) eða ert með garnabólgu sjúkdóm.

Láttu lækinn vita að þú takir Saxenda ef fyrirhuguð er aðgerð með svæfingu.

Einstaklingar með sykursýki

Ef þú ert með sykursýki skaltu ekki nota Saxenda í staðinn fyrir insúlín.

Brisbólga

Ræddu við lækinn ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Bólga í gallblöðru og gallsteinar

Ef þú tapar verulegri þyngd ertu í hættu á að fá gallsteina og þar með bólgna gallblöðru. Stöðva skal notkun Saxenda og hafa samstundis samband við lækni ef þú finnur fyrir miklum verk ofarlega í kvið, yfirleitt verri verkur hægra megin undir rifbeinum. Verkurinn gæti leitt yfir í bak eða hægri öxl. Sjá kafla 4.

Skjaldkirtilssjúkdómur

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm, þ.m.t. hnúða á skjaldkirtlinum og stækkaðan skjaldkirtil.

Hjartsláttartíðni

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú færð hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslættinum) eða ef þér finnst þú vera með hraðan hjartslátt í hvíld meðan þú ert á meðferð með Saxenda.

Vökvatap og vökvaskortur

Þegar þú byrjar meðferð með Saxenda gætir þú tapað líkamsvökva eða ofþornað. Þetta getur gerst af völdum ógleði, uppkasta og niðurgangs. Mikilvægt er að forðast ofþornun með því að drekka nægan vökva. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Sjá kafla 4.

Börn og unglingar

Verkun og öryggi Saxenda hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið rannsakað.

Notkun annarra lyfja samhliða Saxenda

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef:

- þú tekur lyf við sykursýki sem kallast „súlfónýlúrealýf“ (t.d. glímepíríd eða glíbenklamíð) eða ef þú notar insúlín - þú gætir fengið of lágan blóðsykur (blóðsykursfall) þegar þú notar þessi lyf með Saxenda. Læknirinn gæti breytt skammtinum af sykursýkislyfinu til að hindra að þú fái of lágan blóðsykur. Sjá kafla 4 um viðvörunareinkenni um of lágan blóðsykur. Ef þú breytir insúlínskammtinum getur verið að læknirinn ráðleggi þér að mæla blóðsykurinn oftar.
- þú tekur warfarín eða önnur lyf til inntöku sem draga úr storknun blóðsins (segavarnarlyf). Þú gætir þurft tíðari blóðprufur sem meta storknunarhæfni blóðsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki nota Saxenda ef þú ert þunguð, við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Saxenda geti haft áhrif á fóstrið.

Þú mátt ekki nota Saxenda ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Saxenda skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Saxenda hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir sundli meðan á notkun Saxenda stendur sérstaklega á fyrstu 3 mánuðum meðferðar (sjá „**Hugsanlegar aukaverkanir**“). Ef sundl kemur fram skal gæta sérstakrar varúðar við akstur eða notkun véla. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Saxenda

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Saxenda

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Læknirinn mun setja þig á sérstakt mataræði og láta þig fá æfingaáætlun. Haltu þig við áætlunina meðan þú notar Saxenda.

Hversu miklu á að dæla inn

Fullorðnir

Meðferðin hefst á litlum skammti sem verður smám saman aukinn á fyrstu fimm vikum meðferðarinnar.

- Þegar þú byrjar að nota Saxenda er upphafsskammturinn 0,6 mg einu sinni á sólarhring í a.m.k. eina viku.

- Læknirinn mun segja þér að stækka skammtinn smám saman um 0,6 mg yfirleitt á viku þar til þú nærð ráðlagða skammtinum 3,0 mg einu sinni á sólarhring.
- Læknirinn mun segja þér hversu mikið Saxenda þú átt að nota í hverri viku. Yfirleitt verður þér sagt að fylgja töflunni hér að neðan.

Vika	Skammtur gefinn
Vika 1	0,6 mg einu sinni á sólarhring
Vika 2	1,2 mg einu sinni á sólarhring
Vika 3	1,8 mg einu sinni á sólarhring
Vika 4	2,4 mg einu sinni á sólarhring
Vika 5 og áfram	3,0 mg einu sinni á sólarhring

Þegar þú hefur náð ráðlagða skammtinum 3,0 mg í 5. viku meðferðar, skaltu halda áfram að nota þann skammt þar til meðferðartímanum lýkur. Ekki auka skammtinn frekar.

Læknirinn mun meta meðferðina með reglulegu millibili.

Unglingar (≥ 12 ára)

Fyrir unglinga á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára skal auka skammta á svipaðan hátt og hjá fullorðnum (sjá töflu fyrir fullorðna hér að framan). Auka skal skammtinn þar til 3,0 mg (viðhaldsskammti) eða hámarksskammti sem þolist er náð. Ekki er mælt með sólarhringsskömmtum sem eru stærri en 3,0 mg.

Hvernig og hvenær nota á Saxenda

- Áður en lyfjapenninn er notaður í fyrsta sinn mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur leiðbeina þér um notkun lyfjapennans.
- Þú getur notað Saxenda á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar og drykkjar.
- Notið Saxenda alltaf á sama tíma á hverjum degi – veldu þann tíma dagsins sem hentar þér best.

Hvar gefa á lyfið

Saxenda er gefið með inndælingu undir húð.

- Bestu staðirnir til inndælingar eru framan á mitti (í kvið), framan á lærum eða í upphandlegg.
- Breyttu um stungustað á hverjum degi til að draga úr hættu á myndun hnúta undir húðinni.
- Ekki dæla í æð eða í vöðva.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar má finna á bakhlið fylgiseðilsins.

Einstaklingar með sykursýki

Láttu lækninn vita ef þú ert með sykursýki. Læknirinn gæti breytt skammtinum af sykursýkislyfjunum til að koma í veg fyrir að þú fái blóðsykursfall.

- Ekki má blanda Saxenda saman við önnur lyf til inndælingar (t.d. insúlín).
- Ekki má nota Saxenda samhliða öðrum lyfjum sem innihalda GLP-1 viðtakaörva (t.d. exenatíði eða lixisenatíði).

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Saxenda en mælt er fyrir um, hafðu þá samband við lækni eða farðu á sjúkrahús án tafar. Taktu lyfjapakkinguna með þér. Þú gætir þurft á lækni meðferð að halda. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram:

- ógleði
- uppköst

- blóðsykursfall. Sjá upplýsingar um viðvörunareinkenni blóðsykursfalls í kaflanum „Algengar aukaverkanir“.

Ef gleymist að nota Saxenda

- Ef þú gleymir skammti og manst eftir því innan 12 klst. frá því að þú hefðir átt að gefa þér skammtinn, skaltu gefa þér hann um leið og þú manst eftir því.
- Hins vegar, ef meira en 12 klst. eru liðnar frá því að þú áttir að nota Saxenda, skaltu sleppa þeim skammti og gefa þér næsta skammt á hefðbundnum tíma daginn eftir.
- Ekki á að tvöfalda skammt eða auka skammtinn næsta dag til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Ef hætt er að nota Saxenda

Ekki hætta að nota Saxenda án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) hjá sjúklingum sem fá Saxenda. Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð einkenni eins og öndunarörðugleika, þrota í andliti og hálsi og hraðan hjartslátt.

Sjaldan hefur verið tilkynnt um bólgu í brisi (brísbólgu) hjá sjúklingum sem nota Saxenda. Brísbólga er alvarlegur, hugsanlega lífshættulegur sjúkdómur.

Hættu að nota Saxenda og hafðu samstundis samband við lækinn ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Verulegur og viðvarandi kviðverkur (magasvæði) sem getur dreifst yfir í bakið ásamt ógleði og uppköstum, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brísbólgu).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, höfuðverkur – þetta hverfur yfirleitt eftir nokkra daga eða vikur.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Vandamál sem hafa áhrif á maga og þarma, svo sem meltingartruflanir, bólga í slímhúð í maga (magabólga), magaóþægindi, verkir í efri hluta maga, brjóstsviði, uppbemba, vindgangur, ropi og munnþurrkur
- Máttleysi eða þreyta
- Breyting á bragðskyni
- Sundl
- Svefnörðugleikar (svefnleysi). Þetta kemur yfirleitt fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðarGallsteinar
- Útbrot
- Viðbrögð á stungustað (svo sem mar, verkur, erting, kláði og útbrot)
- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall). Viðvörunareinkenni um lágan blóðsykur geta birst skyndilega og geta meðal annars verið: kaldur sviti, köld og fól húð, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, ógleði, mikil svengdartilfinning, breytingar á sjón, syfja, þróttleysi, taugaóstyrkur, kvíði, rugl,

einbeitingarörðugleikar og skjálfti. Læknirinn segir þér hvernig á að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig skal bregðast við þessum viðvörunareinkennum

- Hækkun brisensíma, t.d. lípasa og amýlasa.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Vökvatap (vökvaskortur). Líklegra er að þetta gerist við upphaf meðferðar og getur verið af völdum uppkasta, ógleði og niðurgangs
- Seinkuð magatæming
- Bólga í gallblöðru
- Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. húðútbrot
- Almenn vanlíðan
- Hraðari hjartsláttur.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Skert nýrnastarfsemi
- Bráð nýrnabilun. Einkennin geta verið minnkað þvagmagn, málmbragð í munni og marblettir.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Þarmastífla. Svæsin gerð hægðatregðu með viðbótareinkennum eins og magaverk, uppþembu, uppköstum o.fl.
- Hnútar undir húðinni geta verið af völdum uppsöfnunar á prótínútfellingum sem kallast mýlildi (húðmýlildi; ekki er vitað hversu oft þetta gerist).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Saxenda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Saxenda eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða lyfjapennans og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir fyrstu notkun:

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið fjarri frystihólfinu.

Eftir að þú byrjar að nota lyfjapennann:

Lyfjapennann má geyma í allt að 1 mánuð við lægri hita en 30 °C eða í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið fjarri frystihólfinu.

Hafið hettuna á lyfjapennanum þegar hann er ekki í notkun, til varnar gegn ljósi.

Ekki nota lyfið ef lausnin er ekki tær og litlaus eða nær litlaus.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Saxenda inniheldur

- Virka innihaldsefnið er liraglú tíði. 1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 6 mg af liraglú tíði. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglú tíði.
- Önnur innihaldsefni eru dínatríumfosfatdíhýdrat, própýlenglýkól, fenól, saltsýra og natríumhýdroxíð (til pH stillingar) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Saxenda og pakkningastærðir

Saxenda er afgreitt sem tært og litlaust eða nær litlaust stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna. Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn og getur gefið 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg og 3,0 mg skammta.

Saxenda er fáanlegt í pakkningastærðum sem innihalda 1, 3 eða 5 lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Nálar fylgja ekki með.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmörk

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um hvernig nota á Saxenda 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega áður en þú notar Saxenda áfyllta lyfjapennann.

Ekki má nota lyfjapennann án viðeigandi þjálfunar frá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Byrjaðu á því að skoða lyfjapennann til að **fullvissa þig um að hann innihaldi Saxenda 6 mg/ml**, skoðaðu síðan skýringarmyndirnar hér að neðan til að læra að þekkja alla hluta lyfjapennans og nálarinnar.

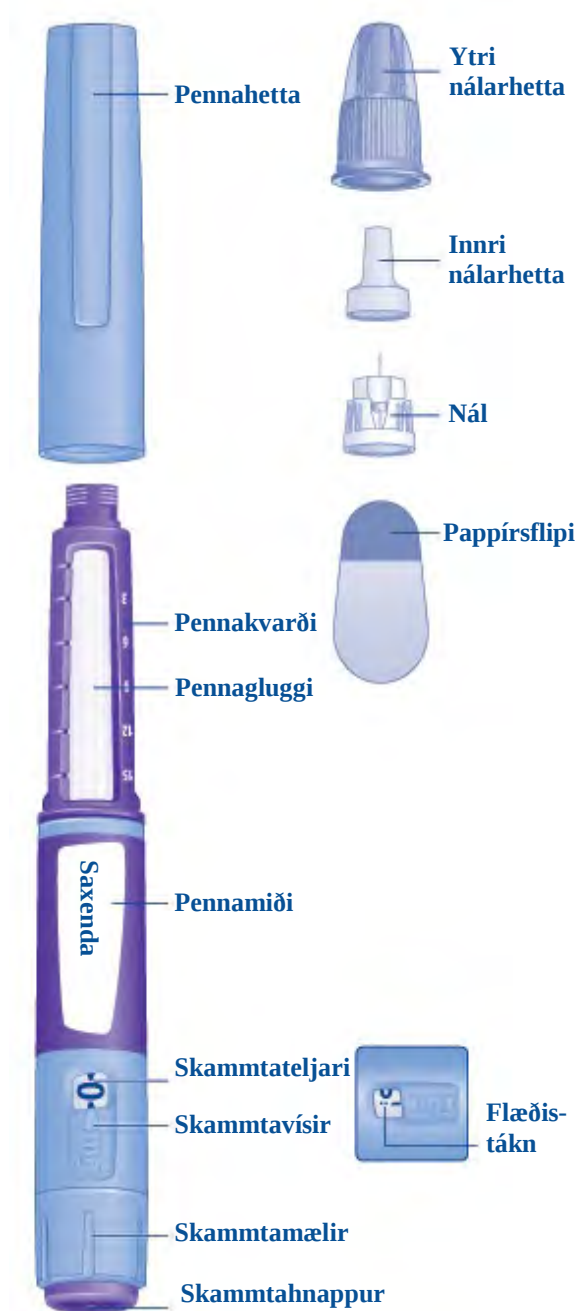
Ef þú ert blind/ur eða sérð illa og getur ekki lesið á skammtatöljarann á lyfjapennanum, skaltu ekki nota lyfjapennann án aðstoðar. Fáðu aðstoð hjá einstaklingi með góða sjón sem er þjálfaður í notkun Saxenda áfyllta lyfjapennans.

Lyfjapenninn þinn er áfylltur skammtapenni (dial-a-dose). Hann inniheldur 18 mg af liraglútíði og gefur 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg og 3,0 mg skammta. Lyfjapenninn er hannaður til að nota með NovoFine eða NovoTwist einnota nálum sem eru allt að 8 mm langar og allt að 32 G finar. Nálar fylgja ekki með í pakkningunni.

△ Mikilvægar upplýsingar

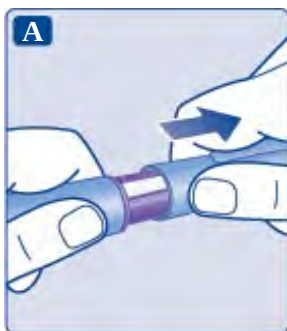
Lestu þessar leiðbeiningar sérstaklega vel þar sem þær eru mikilvægar fyrir örugga notkun lyfjapennans.

Saxenda áfylltur lyfjapenni og nál (dæmi)



1 Undirbúðu lyfjapennann með nýrri nál

- **Athugaðu nafnið og litaða merkimiðann** á lyfjapennanum til að fullvissa þig um að hann innihaldi Saxenda. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú notar fleiri en eina tegund af lyfi til inndælingar. Notkun á röngu lyfi getur haft skaðleg áhrif á heilsu þína.
- **Togaðu pennahettuna af.**



- **Athugaðu hvort lausnin í lyfjapennanum sé tær og litlaus.** Líttu í gegnum pennagluggann. Ef lausnin virðist skýjuð skaltu ekki nota lyfjapennann.



- **Taktu nýja nál og fjarlægðu pappírslipann.**



Vertu viss um að setja nálina rétt á.

- **Þrýstu nálinni beint ofan á lyfjapennann.**
- **Skrúfaðu þar til nálin er föst.**



Nálin er hulin tveimur hettum. Þú verður að fjarlægja báðar hetturnar. Ef þú gleymir að fjarlægja báðar hetturnar mun **engin** lausn dælast inn.

- **Togaðu ytri nálarhettuna af og geymdu hana þar til síðar.** Þú þarft að nota hana eftir inndælinguna til að fjarlægja nálina af lyfjapennanum á öruggan máta.



- **Togaðu innri nálarhettuna af og fleygðu henni.** Ef þú reynir að setja hana aftur á gætirðu stungið þig á nálinni fyrir slysi. Dropi af lausn getur sést á nálaroddinum. Þetta er eðlilegt, en þú verður samt að athuga flæðið þegar þú notar nýjan lyfjapenna í fyrsta skipti. **Ekki setja nýja nál** á lyfjapennann fyrr en þú ert tilbúin/n fyrir inndælingu.
- △ **Notaðu ávallt nýja nál við hverja inndælingu.** Þetta getur hindrað stíflu í nálum, mengun, sýkingu og ónákvæma skömmtun.
- △ **Notaðu aldrei bognar eða skemmdar nálar.**



2 Athugaðu flæðið með hverjum nýjum lyfjapenna

- Ef lyfjapenninn er þegar í notkun skaltu fara í skref 3 „Veldu skammtinn“. Einungis á að **athuga flæðið áður en þú gefur fyrstu inndælingu með hverjum nýjum lyfjapenna.**
- Snúðu skammtamælinum að **flæðistákninu** () rétt framhjá 0. Gakktu úr skugga um að flæðistáknið sé í beinni línu við vísinn.



- Haltu lyfjapennanum þannig að nálin vísi upp. **Þrýstu á og haltu skammtahnappinum niðri** þar til skammtateljarinn sýnir aftur 0. 0 verður að vera í beinni línu við skammtavísinn. Dropi af lausn á að birtast á nálaroddinum.

Lítill dropi gæti orðið eftir á nálaroddinum en hann dælist ekki inn.

Ef enginn dropi birtist, skaltu endurtaka skref 2 „Athugaðu flæðið með hverjum nýjum lyfjapenna“ allt að 6 sinnum. Ef enn sést enginn dropi, skaltu skipta um nál og endurtaka skref 2 „Athugaðu flæðið með hverjum nýjum lyfjapenna“ einu sinni enn.

Ef dropi birtist samt sem áður ekki, skaltu henda lyfjapennanum og nota nýjan.

- △ **Gakktu ávallt úr skugga um að dropi sjáist** á nálaroddinum áður en þú notar nýjan lyfjapenna í fyrsta skipti. Þetta tryggir að lausnin flæði. Ef dropinn sést ekki mun **ekkert** lyf dælast inn, jafnvel þótt skammtateljarinn hreyfist. **Þetta getur bent til þess að nálin sé stífluð eða skemmd.** Ef þú athugar ekki flæðið fyrir fyrstu inndælingu með hverjum nýjum lyfjapenna, er ekki víst að þú fáið ávísðan skammt og þau áhrif af Saxenda sem óskað var eftir.



3 Veldu skammtinn

- Snúðu skammtamælinum þar til skammtateljarinn sýnir skammtinn þinn (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg eða 3,0 mg).

Ef þú velur rangan skammt, getur þú snúið skammtamælinum réttisælis eða rangsælis að réttum skammti.

Hægt er að velja allt að 3,0 mg með lyfjapennanum.

Skammtamælirinn breytir skammtinum. Aðeins skammtateljarinn og skammtavísirinn sýna hversu mörg mg þú velur í hverjum skammti.

Þú getur valið allt að 3,0 mg í skammti. Þegar minna en 3,0 mg eru eftir í lyfjapennanum, stöðvast skammtateljarinn áður en hann sýnir 3,0.

Skammtamælirinn gefur frá sér mismunandi smelli þegar honum er snúið réttisælis, rangsælis eða fram hjá þeim fjölda mg sem eftir eru. Ekki telja smellina í lyfjapennanum.

- △ **Notaðu alltaf skammtateljarann og skammtavísirinn til að sjá hversu mörg mg þú hefur valið áður en þú dælir lyfinu inn.**

Ekki telja smellina í lyfjapennanum.

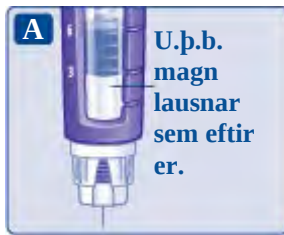
Ekki nota pennakvarðann. Hann sýnir aðeins um það bil hversu mikil lausn er eftir í lyfjapennanum.

Aðeins má velja skammtana 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg eða 3,0 mg með skammtamælinum. Valinn skammtur verður að vera nákvæmlega í beinni línu við skammtavísirinn til að tryggja að þú fái réttan skammt.



Hversu mikil lausn er eftir?

- Pennakvarðinn sýnir um það bil hversu mikil lausn er eftir í lyfjapennanum.



- Notaðu skammtateljaraðilinn **til að sjá nákvæmlega hversu mikil lausn er eftir**: Snúðu skammtamælinum þar til **skammtateljariinn stöðvast**. Ef hann sýnir 3,0 eru **að minnsta kosti 3,0 mg** eftir í lyfjapennanum. Ef **skammtateljariinn staðnæmist áður en hann nær 3,0 mg** er ekki nægileg lausn eftir fyrir fullan 3,0 mg skammt.

Ef þú þarft meira af lyfinu en það sem eftir er í lyfjapennanum

Þú mátt aðeins skipta skammtinum á milli núverandi lyfjapenna og nýs lyfjapenna ef þú hefur fengið tilskilda þjálfun eða leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarfræðingnum. Notaðu reiknivél til að skipuleggja skammtana samkvæmt leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins.

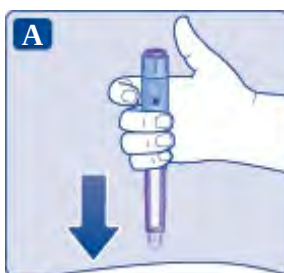
△ Gættu þess mjög vel að reikna rétt.

Ef þú ert ekki viss um hvernig á að skipta skammtinum milli tveggja lyfjapenna, skaltu velja og dæla inn skammtinum sem þú þarft með nýjum lyfjapenna.

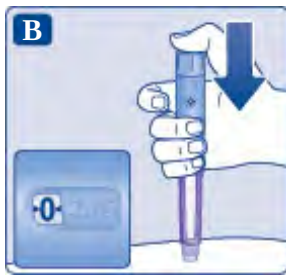


4 Dældu skammtinum inn

- **Stingdu nálinni í húðina** eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa sýnt þér.
- **Gættu þess að þú sjáir skammtateljaraðilinn**. Ekki hylja hann með fingrunum. Það gæti truflað inndælinguna.



- **Þrýstu á og haltu skammtahnappinum niðri**. Fylgstu með skammtateljaraðilanum fara aftur á 0. 0 verður að vera í beinni línu við skammtavísinn. Þú gætir heyrt eða fundið smell.
- **Haltu áfram að ýta á skammtahnappinn með nálina í húðinni**.



- **Teldu hægt upp að 6 meðan þú ýtir á skammtahnappinn.**
- Ef þú fjarlægir nálina fyrir gætir þú séð lausnina vætla út úr nálaroddinum. Það þýðir að þú færð ekki fullan skammt.



- **Fjarlægðu nálina úr húðinni.** Síðan máttu sleppa skammtahnappinum.

Ef blóð sést á stungustaðnum skaltu þrýsta létt á hann.

Dropi af lausn getur sést á nálaroddinum eftir inndælingu. Þetta er eðlilegt og hefur engin áhrif á skammtinn.

- △ **Fylgstu alltaf með skammtateljaranum til að vita hversu mörgum mg þú dældir inn.** Haltu skammtahnappinum niðri þar til skammtateljarinn sýnir 0.

Hvernig á að bera kennsl á stíflaða eða skemmda nál?

- Ef skammtateljarinn sýnir ekki 0 eftir að þú hefur þrýst stöðugt á skammtahnappinn, gætir þú hafa notað stíflaða eða skemmda nál.
- Í þessu tilviki hefur þú **ekki** fengið **neitt** lyf - jafnvel þótt skammtateljarinn hafi færst frá upphaflega skammtinum sem þú stilltir.

Hvernig á að meðhöndla stíflaða nál?

Skiptu um nál eins og lýst er í skrefi 5 „Eftir inndælinguna“ og endurtaktu öll skrefin þar sem þú byrjar á skrefi 1 „Undirbúðu lyfjapennann með nýrri nál“. Gættu þess að þú veljir allan skammtinn sem þú þarft.

Snertu aldrei skammteljarann við inndælingu. Það getur truflað inndælinguna.



5 Eftir inndælinguna

- **Fleygðu nálinni alltaf eftir hverja inndælingu til að tryggja auðveldu inndælingu og til að forðast stíflaðar nálar. Ef nálin er stífluð dælist **ekkert** lyf inn.**
- **Renndu nálaroddinum inn í ytri nálarhettuna á flötu yfirborði án þess að snerta nálina eða ytri nálarhettuna.**



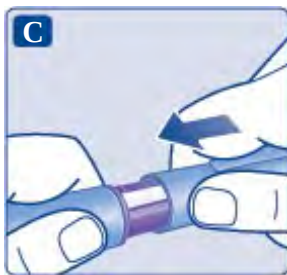
- Þegar nálin er hulin, skaltu **með varúð ýta ytri nálarhettunni alveg á.**
- **Skrúfaðu nálina af** og fleygðu henni með varúð samkvæmt leiðbeiningum frá læknum, hjúkrunarfræðingi, lyfjafræðingi eða yfirvöldum á hverjum stað.



- **Settu pennahettuna aftur á lyfjapennann** eftir hverja inndælingu til að verja lausnina gegn ljósi.

Þegar lyfjapenninn er tómur skaltu fleygja honum **án** nálarinnar samkvæmt leiðbeiningum frá læknum, hjúkrunarfræðingi, lyfjafræðingi eða viðkomandi yfirvöldum.

- △ **Reyndu aldrei að setja innri nálarhettuna aftur á nálina.** Þú gætir stungið þig á nálinni.
- △ **Fjarlægðu alltaf nálina af lyfjapennanum eftir hverja inndælingu.** Það getur hindrað stíflu í nálum, mengun, sýkingu, leka lausnar og ónákvæma skömmtun.



△ **Fleiri mikilvægar upplýsingar**

- Geymdu alltaf lyfjapennann og nálarnar **þar sem aðrir hvorki ná til né sjá**, sér í lagi börn.
- **Aldrei deila** lyfjapennanum eða nálum með öðrum.
- Umönnunaraðilar verða að **gæta ítrustu varúðar þegar þeir meðhöndla notaðar nálar** - til þess að draga úr nálarstunguslysum og smíthættu.
- Breyttu um stungustað á hverjum degi til að draga úr hættu á myndun hnúta undir húðinni.

Umhirða lyfjapennans

- **Skildu lyfjapennann ekki eftir í bíl** eða á öðrum stöðum þar sem hann getur hitnað eða kólnað of mikið.

- **Ekki má nota Saxenda sem hefur frosið.** Ef þú gerir það, getur verið að lyfið virki ekki sem skyldi.
- **Haltu lyfjapennanum frá ryki, óhreinindum og vökva.**
- **Ekki þvo, gegnbleyta eða smyrja lyfjapennann.** Það má þvo hann með mildri sápu í rökum klút.
- **Ekki missa lyfjapennann** eða slá honum utan í hart yfirborð. Ef þú missir hann eða grunar að hann sé bilaður skaltu setja á hann nýja nál og athuga flæðið fyrir inndælingu.
- **Ekki reyna að fylla á lyfjapennann.** Þegar lyfjapenninn er tómur skal honum fargað.
- **Ekki reyna að laga lyfjapennann** eða taka hann í sundur.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir liraglútið eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um húðmýlildi úr vísindagreinum, aukaverkanatilkyningum þ.m.t. nokkur tilvik með nánin tímatengsl, jákvætt vefjasýni og í ljósi hugsanlegs verkunarmáta telur PRAC að orsakasambengi milli liraglútíðs og húðmýlildis sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda liraglútið í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir liraglútið telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda liraglútið sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.