ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saxenda 6 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. Ein Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

*Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose oder nahezu farblose, isotonische Lösung; pH = 8,15.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Saxenda wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von:

- ≥ 30 kg/m² (Adipositas) oder
- ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktive Schlafapnoe, vorliegt.

Saxenda ist nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3,0 mg/Tag abzusetzen, wenn die Patienten nicht mindestens 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben.

Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Saxenda kann als Ergänzung zu einer gesunden Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei jugendlichen Patienten im Alter ab 12 Jahren oder älter verwendet werden bei:

- Adipositas (BMI entsprechend ≥ 30 kg/m^2 für Erwachsene nach internationalen Cut-off-Punkten)* und
- einem Körpergewicht über 60 kg.

Saxenda ist nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3,0 mg/Tag oder der maximal vertragenen Dosis abzusetzen, wenn die Patienten nicht mindestens 4 % ihres BMI oder BMI-z-Scores verloren haben.

*BMI-Cut-off-Punkte der IOTF für Adipositas nach Geschlecht zwischen 12 und 18 Jahren (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1 BMI-Cut-off-Punkte der IOTF für Adipositas nach Geschlecht zwischen 12 und 18 Jahren

Alter (Jahre)	**BMI entsprechend 30 kg/m^2 für Erwachsene nach internationalen Cut-off-Punkten.**	
	Männliche Personen	**Weibliche Personen**
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 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die Anfangsdosis beträgt 0,6 mg einmal pro Tag. Die Dosis sollte auf 3,0 mg einmal pro Tag erhöht werden. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit sollte dies in Abstufungen von 0,6 mg jeweils im Abstand von mindestens einer Woche erfolgen (siehe Tabelle 2). Wird die Dosissteigerung auf die nächste Dosisstufe in zwei aufeinanderfolgenden Wochen nicht vertragen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Tabelle 2 Dosiseskalationsschema

	Dosis	**Woche**
Dosiseskalation 4 Wochen	**0,6 mg**	**1**
	1,2 mg	**1**
	1,8 mg	**1**
	2,4 mg	**1**
Erhaltungsdosis	**3,0 mg**	

Jugendliche (≥ 12 Jahre)
Für Jugendliche im Alter ab 12 Jahren bis unter 18 Jahren ist ein Dosiseskalationsschema anzuwenden, das demjenigen von Erwachsenen entspricht (siehe Tabelle 2). Die Dosis sollte bis auf 3,0 mg (Erhaltungsdosis) oder bis zum Erreichen der maximal vertragenen Dosis erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Vergessene Dosis
Wird eine Dosis vergessen und es sind weniger als 12 Stunden seit dem ursprünglichen Anwendungszeitpunkt vergangen, sollte der Patient die Dosis so bald wie möglich nachholen. Verbleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten Dosis, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht nachholen, sondern mit der nächsten Dosis zu seinem gewohnten einmal täglichen

Dosierungsschema zurückkehren. In diesem Fall sollte keine Extra-Dosis gespritzt oder die nächste Dosis erhöht werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Saxenda darf nicht in Kombination mit einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten angewendet werden.

Wenn die Behandlung mit Saxenda begonnen wird, sollte eine Dosisreduktion von gleichzeitig angewendetem Insulin oder Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffe) erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Eine Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist notwendig, um die Dosis von Insulin oder Insulinsekretagoga anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Populationen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Bei älteren Menschen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxenda wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Saxenda wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen und muss bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxenda bei Kindern unter 12 Jahren sind noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Saxenda ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Saxenda wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die Injektion sollte in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Saxenda sollte jedoch vorzugsweise in etwa zum gleichen Tageszeitpunkt injiziert werden, sobald der geeignetste Tageszeitpunkt gewählt wurde. Die Injektionsstellen sollten immer gewechselt werden, um das Risiko von Amyloidablagerungen an der Injektionsstelle zu reduzieren (Siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Liraglutid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Liraglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Spezielle Populationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Liraglutid zur Gewichtsregulierung sind nicht erwiesen bei Patienten:
- im Alter von 75 Jahren und mehr
- die mit anderen Produkten zur Gewichtsregulierung behandelt werden
- mit einer Adipositas als Folge endokrinologischer Störungen oder Essstörungen oder der Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Gewichtszunahme verursachen können
- mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion
- mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion.

Die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Da Liraglutid nicht zur Gewichtsregulierung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht wurde, muss es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Liraglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da sie mit vorübergehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden ist.

Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Liraglutid nicht wieder aufzunehmen.

Cholelithiasis und Cholezystitis

In klinischen Studien zur Gewichtsregulierung wurde bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, ein häufigeres Auftreten von Cholelithiasis und Cholezystitis beobachtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Tatsache, dass starker Gewichtsverlust mit einem erhöhten Risiko für Cholelithiasis und dadurch auch für Cholezystitis einhergehen kann, erklärte nur teilweise das häufigere Auftreten mit Liraglutid. Cholelithiasis und Cholezystitis können eine stationäre

Behandlung und Cholezystektomie erforderlich machen. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome von Cholelithiasis und Cholezystitis informiert werden.

Schilddrüsenerkrankungen

In klinischen Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde über unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Schilddrüse wie Struma, insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung, berichtet. Liraglutid sollte deshalb bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Herzfrequenz

Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde mit Liraglutid in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Herzfrequenz sollte gemäß der gängigen klinischen Praxis in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer erhöhten Herzfrequenz (Palpitationen oder gefühltes Herzrasen im Ruhezustand) informiert werden. Bei Patienten, bei denen es zu einer klinisch relevanten anhaltenden Erhöhung der Herzfrequenz im Ruhezustand kommt, sollte Liraglutid abgesetzt werden.

Dehydrierung

Bei Patienten, die mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Patienten, die mit Liraglutid behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die Liraglutid in Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Insulin- und/oder Sulfonylharnstoff-Dosis gesenkt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen (≥ 12 Jahre), die mit Liraglutid behandelt wurden, wurde über Episoden klinisch signifikanter Hypoglykämie berichtet. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Hypoglykämie und die entsprechenden Maßnahmen informiert werden.

Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin behandelt werden

Bei Patienten mit Diabetes mellitus darf Saxenda nicht als Ersatz für Insulin angewendet werden. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Saxenda enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro zeigte Liraglutid ein sehr geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen in Bezug auf Cytochrom P450 (CYP) und die Plasmaproteinbindung.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Interaktionsstudien wurden mit 1,8 mg Liraglutid durchgeführt. Die Wirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung war bei 1,8 mg und 3,0 mg Liraglutid gleich (Paracetamol $AUC_{0\text{-}300\ min}$). Einige mit Liraglutid behandelte Patienten berichteten von mindestens einer schweren Durchfall-Episode. Diarrhö kann die Resorption von begleitend oral gegebenen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Liraglutid eine häufigere Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen.

Paracetamol (Acetaminophen)

Nach einer Einzeldosis von 1 000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max} von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere t_{max} von Digoxin war um 1 bis 1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6 bis 8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 % bzw. 13 %. Die t_{max} war mit Liraglutid bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten für die Anwendung von Liraglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Liraglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Liraglutid abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Präklinische Studien zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Saxenda nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten tierexperimentelle Studien bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxenda hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann jedoch, hauptsächlich während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Saxenda, Schwindel auftreten. Das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen sollten mit Vorsicht ausgeübt werden, falls Schwindel auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die Sicherheit von Saxenda wurde in 5 doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien beurteilt, an denen 5 813 erwachsene adipöse Patienten oder erwachsene übergewichtige Patienten, die mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung aufwiesen, teilnahmen. Insgesamt waren gastrointestinale Nebenwirkungen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (67,9 %) (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind für Erwachsene gemeldete Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Tabelle 3 Gemeldete Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Systemorgan-klassen gemäß MedDRA	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylak-tische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hypoglykämie*	Dehydrierung		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit**			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Geschmacksstörung			
Herzerkrankungen			Tachykardie		
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit Erbrechen Durchfall Obstipation	Mundtrockenheit Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit Oberbauch-schmerzen Flatulenz Aufstoßen Abdominelles Spannungsgefühl	Pankreatitis*** Verzögerte Magenentleerung****		Darm-ver-schluss†
Leber- und Gallen-erkrankungen		Cholelithiasis***	Cholezystitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag	Urtikaria		Kutane Amy-loidose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Akutes Nieren-versagen Beein-trächtigung der Nieren-funktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle Asthenie Erschöpfung	Unwohlsein		
Untersuchungen		Erhöhte Lipase Erhöhte Amylase			

*Hypoglykämie (basierend auf Symptomen, die von den Patienten selbst berichtet und nicht anhand von Blutzuckermessungen bestätigt wurden) berichtet bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2, die mit Saxenda in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden. Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ für weitere Informationen.
**Schlaflosigkeit wurde hauptsächlich während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet.
***Siehe Abschnitt 4.4.
****Aus kontrollierten klinischen Studien der Phasen 2, 3a und 3b.
†ADR Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Meldung nach Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2
In klinischen Studien mit übergewichtigen oder adipösen Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2, die mit Saxenda in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden, wurden keine schweren hypoglykämischen Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigt hätte) berichtet. Symptome hypoglykämischer Ereignisse wurden von 1,6 % der mit Saxenda behandelten Patienten und von 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet; diese Ereignisse wurden jedoch nicht durch Blutzuckermessungen bestätigt. Die meisten dieser Ereignisse waren leichter Natur.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
In einer klinischen Studie mit übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Saxenda in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden, wurden schwere hypoglykämische Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigte) von 0,7 % der mit Saxenda behandelten Patienten berichtet, aber nur bei Patienten, die gleichzeitig auch mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Darüber hinaus wurde bei diesen Patienten eine dokumentierte symptomatische Hypoglykämie von 43,6 % der mit Saxenda behandelten Patienten und von 27,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Von den nicht gleichzeitig mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten berichteten 15,7 % der mit Saxenda behandelten Patienten und 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten über dokumentierte symptomatische hypoglykämische Ereignisse (definiert durch einen Plasmaglucosewert von ≤ 3,9 mmol/l begleitet von Symptomen).

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin behandelt wurden
In einer klinischen Studie mit übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin und Liraglutid 3,0 mg/Tag in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität und bis zu 2 OAD behandelt wurden, wurden schwere hypoglykämische Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigte) von 1,5 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten berichtet. In dieser Studie wurde eine dokumentierte symptomatische Hypoglykämie (definiert durch einen Plasmaglucosewert von ≤ 3,9 mmol/l begleitet von Symptomen) von 47,2 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten und von 51,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Von den gleichzeitig mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten berichteten 60,9 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten und 60,0 % der mit Placebo behandelten Patienten über dokumentierte symptomatische hypoglykämische Ereignisse.

Gastrointestinale Nebenwirkungen
Die meisten Episoden von gastrointestinalen Ereignissen waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend und führten größtenteils nicht zum Abbruch der Behandlung. Die Reaktionen traten in der Regel in den ersten Behandlungswochen auf und nahmen bei Fortsetzung der Behandlung innerhalb weniger Tage oder Wochen ab.

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre können bei Behandlung mit Saxenda häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) können unter der Behandlung mit Saxenda häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Akutes Nierenversagen
Bei Patienten, die mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über akutes Nierenversagen berichtet. Die meisten der berichteten Ereignisse traten bei Patienten auf, bei denen es zu Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall mit anschließender Volumendepletion gekommen war (siehe Abschnitt 4.4).

Allergische Reaktionen
Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet. Anaphylaktische Reaktionen können potenziell lebensbedrohlich sein. Besteht der Verdacht auf eine

anaphylaktische Reaktion, ist Liraglutid abzusetzen und die Behandlung nicht wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei mit Saxenda behandelten Patienten berichtet. Diese Reaktionen waren in der Regel leicht und vorübergehend und die meisten verschwanden im Laufe der Behandlung.

Tachykardie
In klinischen Studien wurde eine Tachykardie bei 0,6 % der Patienten, die mit Saxenda behandelt wurden, und bei 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die meisten dieser Ereignisse waren leichter oder mittelschwerer Natur. Die Ereignisse traten nur isoliert auf und die meisten klangen im Laufe der Behandlung mit Saxenda ab.

Kutane Amyloidose
Kutane Amyloidose kann an der Injektionsstelle auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit Jugendlichen von 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit Adipositas erhielten 125 Patienten Saxenda über 56 Wochen.
Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen mit Adipositas vergleichbar mit den beim Erwachsenen-Kollektiv beobachteten. Erbrechen trat bei Jugendlichen 2-mal so häufig auf wie bei Erwachsenen.
Der Prozentsatz der Patienten, die über mindestens eine Episode einer klinisch signifikanten Hypoglykämie berichteten, war unter Liraglutid (1,6 %) höher als unter Placebo (0,8 %). In der Studie traten keine schweren hypoglykämischen Episoden auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und bei der Anwendung von Liraglutid nach Markteinführung wurden Überdosierungen von bis zu 72 mg (das 24-Fache der für die Gewichtsregulierung empfohlenen Dosis) berichtet. Die berichteten Ereignisse schließen schwere Übelkeit, starkes Erbrechen und schwere Hypoglykämie ein.

Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Der Patient muss bezüglich klinischer Anzeichen von Dehydrierung beobachtet werden und der Blutzuckerspiegel muss überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten.
ATC-Code: A10BJ02

Wirkmechanismus

Liraglutid ist ein acyliertes Analogon des humanen GLP-1 (Glucagon-like-Peptid-1) mit einer 97 %igen Aminosäurensequenz-Homologie zum endogenen humanen GLP-1. Liraglutid bindet an den GLP-1-Rezeptor (GLP-1R) und aktiviert diesen.

GLP-1 ist ein physiologischer Regulator des Appetits und der Nahrungsaufnahme, doch der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig bekannt. In tierexperimentellen Studien führte die periphere Verabreichung von Liraglutid zu einer Aufnahme in bestimmten Hirnregionen, die mit der Appetitregulierung assoziiert sind, wo Liraglutid über die spezifische Aktivierung von GLP-1R zu einem Anstieg der wichtigsten Sättigungssignale und einer Abnahme der wichtigsten Hungersignale führte und damit zu einem geringeren Körpergewicht.

GLP-1-Rezeptoren sind auch in spezifischen Regionen des Herzens, des Gefäßsystems, des Immunsystems und der Nieren exprimiert. In Mausmodellen für Atherosklerose beugte Liraglutid der Entwicklung aortischer Plaques vor und reduzierte Entzündungen in den Plaques. Zusätzlich zeigte Liraglutid positive Auswirkungen auf die Plasmalipide. Liraglutid verringerte nicht die Plaque-Größe bereits bestehender Plaques.

Pharmakodynamische Wirkungen

Liraglutid reduziert das Körpergewicht beim Menschen hauptsächlich durch eine Abnahme der Fettmasse, wobei der relative Verlust an viszeralem Fett größer ist als der Verlust an subkutanem Fett. Liraglutid reguliert den Appetit durch eine Steigerung des Völle- und Sättigungsgefühls und eine Reduzierung des Hungergefühls und des Wunsches nach Nahrungsverzehr und führt so zu einer geringeren Nahrungsaufnahme. Liraglutid erhöht im Vergleich zu Placebo nicht den Energieverbrauch.

Liraglutid stimuliert die Insulinsekretion und senkt die Glucagonsekretion in einem glucoseabhängigen Mechanismus, was zu einer Senkung des postprandialen und des Nüchternblutzuckers führt. Die blutzuckersenkende Wirkung ist bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Blutzuckerwerten im Normbereich. Klinische Studien legen nahe, dass Liraglutid die Betazellfunktion verbessert und unterstützt. Dabei wurden Messungen wie HOMA-B und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin zugrunde gelegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid für die Gewichtsregulierung in Verbindung mit einer verminderten Kalorienzufuhr und verstärkter körperlicher Aktivität wurden in vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien untersucht, an denen insgesamt 5 358 erwachsene Patienten teilnahmen.

- **Studie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Insgesamt wurden 3 731 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2) mit Dyslipidämie und/oder Hypertonie, nach ihrem Prädiabetes-Stadium zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung sowie nach ihrem BMI bei Studienbeginn (≥ 30 kg/m² oder < 30 kg/m²), stratifiziert. Alle 3 731 randomisierten Patienten erhielten eine 56-wöchige Behandlung, und 2 254 randomisierte Patienten, mit einem vorhandenen Prädiabetes zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung, erhielten eine 160-wöchige Behandlung. Auf beide Behandlungszeiträume folgte eine 12-wöchige Nachbeobachtungszeit ohne Arzneimittel/Placebo. Hintergrundtherapie für alle Patienten war eine Lebensstilintervention in Form von einer energiereduzierten Diät sowie einer Beratung hinsichtlich körperlicher Aktivität.
  Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 wurde der Gewichtsverlust bei allen 3 731 randomisierten Patienten bewertet (2 590 Patienten schlossen die Studie ab).
  Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 in den 2 254 randomisierten Patienten mit einem bereits vorhandenen Prädiabetes bewertet (1 128 Patienten schlossen die Studie ab).

- **Studie 2 (SCALE Diabetes - 1922):** Eine 56-wöchige Studie zur Bewertung des Gewichtsverlusts bei 846 randomisierten adipösen und übergewichtigen Patienten (628 Patienten schlossen die Studie ab) mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (HbA_{1c}-Bereich 7–10 %). Die Standardtherapie bei Studienbeginn war entweder ausschließlich Diät und körperliche Aktivität, Metformin, ein Sulfonylharnstoff oder ein Glitazon, jeweils als Einzelwirkstoff oder in einer Kombination hiervon.
- **Studie 3 (SCALE Sleep Apnoe - 3970):** Eine 32-wöchige Studie zur Bewertung des Schweregrads der Schlafapnoe und des Gewichtsverlusts bei 359 randomisierten adipösen Patienten (276 Patienten schlossen die Studie ab) mit mittelschwerer oder schwerer obstruktiver Schlafapnoe.
- **Studie 4 (SCALE Maintenance - 1923):** Eine 56-wöchige Studie zur Bewertung der Erhaltung des Körpergewichts und des Gewichtsverlusts bei 422 randomisierten adipösen und übergewichtigen Patienten (305 Patienten schlossen die Studie ab) mit Hypertonie oder Dyslipidämie nach einer vorangegangenen Gewichtsabnahme von ≥ 5 % infolge einer kalorienarmen Diät.

Körpergewicht
Mit Liraglutid wurde bei adipösen/übergewichtigen Patienten in allen untersuchten Gruppen ein höherer Gewichtsverlust erzielt als mit Placebo. Mit Liraglutid erzielte eine größere Anzahl von Patienten, in allen Studiengruppen, eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 % und > 10 % als mit Placebo (Tabellen 4–6). Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 erfolgte der Gewichtsverlust hauptsächlich im ersten Jahr und wurde über 160 Wochen aufrechterhalten. In der Studie 4 konnten mehr Patienten mit Liraglutid als mit Placebo die vor Behandlungsbeginn erzielte Gewichtsabnahme beibehalten (81,4 % bzw. 48,9 %). Die genauen Daten zu Gewichtsabnahme, Respondern, Zeitverlauf und kumulativer Verteilung der Gewichtsveränderung (%) für die Studien 1–4 sind in den Tabellen 4–8 und den Abbildungen 1, 2 und 3 dargestellt.

Gewichtsabnahme nach 12-wöchiger Behandlung mit Liraglutid (3,0 mg)
Als „Early Responders“ wurden die Patienten definiert, die nach 12-wöchiger Therapie mit der Behandlungsdosis von Liraglutid (4 Wochen Dosissteigerung und 12 Wochen Behandlungsdosis) eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 % erzielten. Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 erzielten 67,5 % eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 % nach 12 Wochen. In Studie 2 erzielten 50,4 % eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 % nach 12 Wochen. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Liraglutid erzielen voraussichtlich 86,2 % dieser „Early Responders“ nach 1 Jahr Behandlung eine Gewichtsabnahme von ≥ 5 % und 51 % erzielen voraussichtlich eine Gewichtsabnahme von ≥ 10 %. Die voraussichtliche durchschnittliche Gewichtsabnahme bei den „Early Responders“, die 1 Jahr Behandlung durchlaufen, beträgt 11,2 % ihres Ausgangskörpergewichts (9,7 % bei Männern und 11,6 % bei Frauen). In der Gruppe von Patienten, die nach 12-wöchiger Therapie mit der Behandlungsdosis von Liraglutid eine Gewichtsabnahme von < 5 % erreicht haben, beträgt der Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von ≥ 10 % nach 1 Jahr nicht erreichen, 93,4 %.

Glykämische Kontrolle
Die Behandlung mit Liraglutid verbesserte die glykämischen Parameter in allen Studienuntergruppen mit Normoglykämie, Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 signifikant. Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 entwickelten die mit Liraglutid behandelten Patienten weniger häufig einen Diabetes mellitus Typ 2 als mit Placebo behandelte Patienten (0,2 % gegenüber 1,1 %). Ein bei Studienbeginn vorhandener Prädiabetes ging bei mehr Patienten unter Liraglutid als in der mit Placebo behandelten Gruppe zurück (69,2 % gegenüber 32,7 %). Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 war der primäre Endpunkt der Studie der Anteil an Patienten, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten. In Woche 160, während der Behandlung, wurden 3 % der Patienten, die mit Saxenda und 11 %, die mit Placebo behandelt wurden, mit einem Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Die geschätzte Zeit bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 war für Patienten, die mit Liraglutid 3,0 mg behandelt wurden, 2,7-mal länger (95 % Konfidenzintervall von [1,9; 3,9]), und die Hazard Ratio für das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 war 0,2 für Liraglutid gegenüber Placebo.

Kardiometabolische Risikofaktoren
Die Behandlung mit Liraglutid verbesserte signifikant den systolischen Blutdruck und den Taillenumfang im Vergleich zu Placebo (Tabellen 4, 5 und 6).

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
Die Behandlung mit Liraglutid reduzierte im Vergleich zu Placebo den Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe signifikant, was als Veränderung des AHI gegenüber dem Ausgangswert gemessen und mit Placebo verglichen wurde (Tabelle 7).

Tabelle 4 Studie 1: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 56

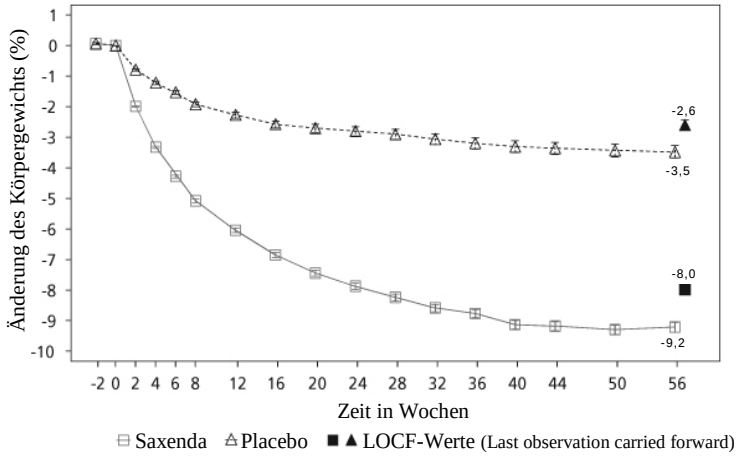
	Saxenda (n=2437)		**Placebo (n=1225)**		**Saxenda gegenüber Placebo**
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)
Anteil der Patienten mit > 10 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Blutzucker und kardiometabolische Faktoren	Ausgangs-wert	Änderung	Ausgangs-wert	Änderung	
HbA_{1c}, %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
NPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolischer Blutdruck, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Taillenumfang, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5/> 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglucose. SA=Standardabweichung.

Tabelle 5 Studie 1: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 160

	Saxenda (n=1472)		**Placebo (n=738)**		**Saxenda gegenüber Placebo**
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Änderung im Mittel in Woche 160, % (95 % KI)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Änderung im Mittel in Woche 160, kg (95 % KI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme in Woche 160, % (95 % KI)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Anteil der Patienten mit > 10 % Gewichtsabnahme in Woche 160, % (95 % KI)	24,4		9,5		3,1** (2,3; 4,1)
Blutzucker und kardiometabolische Faktoren	Ausgangs-wert	Änderung	Ausgangs-wert	Änderung	
HbA_{1c}, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
NPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolischer Blutdruck, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Taillenumfang, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 160 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 160 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5/> 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. ** p < 0,0001. KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglucose. SA=Standardabweichung.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben

Abbildung 1 Änderung des Körpergewichts (%) im Zeitverlauf in Studie 1 (0–56 Wochen) gegenüber dem Ausgangswert

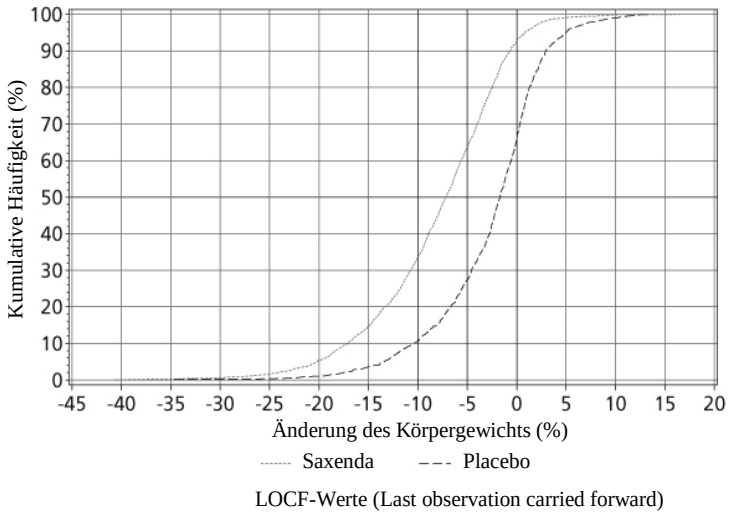


Abbildung 2 Kumulative Verteilung der Gewichtsänderung (%) nach 56 Behandlungswochen in Studie 1

Tabelle 6 Studie 2: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 56

	Saxenda (n=412)		**Placebo (n=211)**		**Saxenda gegenüber Placebo**
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Anteil der Patienten mit > 10 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Blutzucker und kardiometabolische Faktoren	Ausgangs-wert	Änderung	Ausgangs-wert	Änderung	
HbA_{1c}, %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
NPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolischer Blutdruck, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Taillenumfang, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5/> 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglucose. SA=Standardabweichung.

Tabelle 7 Studie 3: Änderungen des Körpergewichts und des Apnoe-Hypopnoe-Index in Woche 32 gegenüber dem Ausgangswert

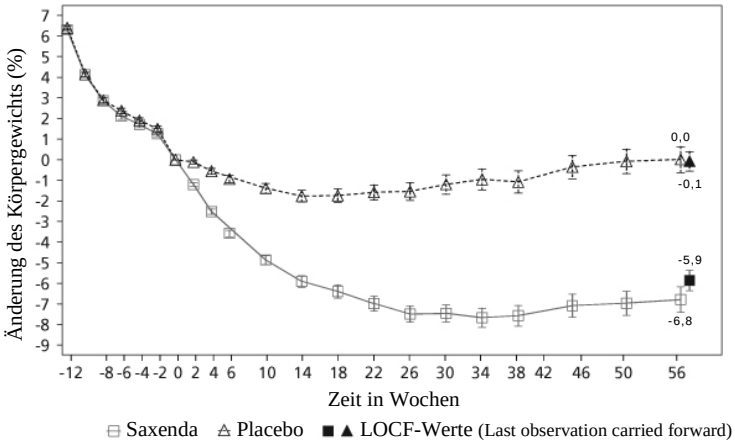
	Saxenda (n=180)		**Placebo (n=179)**		**Saxenda gegenüber Placebo**
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Änderung im Mittel in Woche 32, % (95 % KI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Änderung im Mittel in Woche 32, kg (95 % KI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme in Woche 32, % (95 % KI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Anteil der Patienten mit > 10 % Gewichtsabnahme in Woche 32, % (95 % KI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Ausgangs-wert	Änderung	Ausgangs-wert	Änderung	
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Ereignisse/Stunde	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Die Ausgangswerte sind Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 32 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 32 sind geschätzte Behandlungsunterschiede (95 % KI). Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5/> 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. * p < 0,05. ** p < 0,0001. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.

Tabelle 8 Studie 4: Änderungen des Körpergewichts in Woche 56 gegenüber dem Ausgangswert

	Saxenda (n=207)	**Placebo (n=206)**	**Saxenda gegenüber Placebo**
Ausgangswert, kg (SA)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Anteil der Patienten mit > 10 % Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Die Ausgangswerte sind Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5/> 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet.
** p < 0,0001. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben

Abbildung 3 Änderung des Körpergewichts (%) im Zeitverlauf in Studie 4 gegenüber der Randomisierung (Woche 0)

Vor Woche 0 bestand die Behandlung der Patienten nur aus kalorienarmer Diät und körperlicher Aktivität. In Woche 0 wurden die Patienten randomisiert der Behandlungsgruppe mit Saxenda oder Placebo zugeteilt.

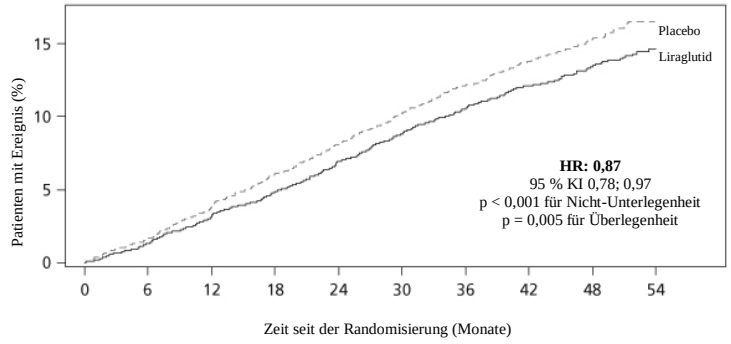
Immunogenität
Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid gegen Liraglutid gerichtete Antikörper bilden. In klinischen Studien haben 2,5 % der mit Liraglutid behandelten Patienten gegen Liraglutid gerichtete Antikörper entwickelt. Die Bildung von Antikörpern ist nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Liraglutid verbunden.

Kardiovaskuläre Bewertung
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden von einer externen unabhängigen Expertengruppe beurteilt und als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod definiert. In allen Langzeitstudien mit Saxenda traten 6 MACE bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, und 10 MACE bei mit Placebo behandelten Patienten auf. Die Hazard Ratio und 95 % KI ist 0,33 [0,12; 0,90] für Liraglutid gegenüber Placebo. In klinischen Phase-3-Studien wurde bei Behandlung mit Liraglutid eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 2,5 Schlägen pro Minute beobachtet (in allen Studien zwischen 1,6 und 3,6 Schlägen pro Minute). Die Herzfrequenz erreichte nach etwa 6 Wochen einen Höchstwert. Die langfristige klinische Auswirkung dieser durchschnittlichen Erhöhung der Herzfrequenz ist nicht erwiesen. Die Herzfrequenzänderung war nach Absetzen von Liraglutid reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

In die *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) Studie waren 9 340 Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes eingeschlossen. Die überwiegende Mehrheit hatte bereits eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten wurden randomisiert entweder Liraglutid, mit einer täglichen Dosis von bis zu 1,8 mg (4 668), oder Placebo (4 672), beides vor dem Hintergrund einer Standardtherapie, zugeteilt.

Die Dauer des Beobachtungszeitraums lag zwischen 3,5 und 5 Jahren. Das Durchschnittsalter war 64 Jahre und der durchschnittliche BMI 32,5 kg/m^2. Der HbA_{1c}-Ausgangswert war im Mittel 8,7 und hat sich nach 3 Jahren bei Patienten, die einer Behandlung mit Liraglutid zugeordnet waren, um 1,2 % verbessert und um 0,8 % bei Patienten, die einer Behandlung mit Placebo zugeordnet waren. Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall.

Liraglutid reduzierte signifikant die Rate schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (primäre Endpunkt-Ereignisse, MACE) gegenüber Placebo (3,41 gegenüber 3,90 pro 100 Patientenjahre der Beobachtung in der Liraglutid- gegenüber der Placebogruppe) mit einer Risikoreduktion von 13 %, HR (Hazard Ratio) 0,87, [0,78; 0,97] [95 % KI]) (p = 0,005) (siehe Abbildung 4).



Risikopatienten

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

FAS: full analysis set (Gesamtgruppe)

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Auftreten eines ersten MACE – FAS Population

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Saxenda eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Adipositas gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxenda versus Placebo bezüglich Gewichtsreduktion bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Adipositas untersucht wurde, war Saxenda Placebo hinsichtlich der Gewichtsreduktion (beurteilt als BMI-Standard-Deviation-Score) nach 56 Wochen Behandlung überlegen (Tabelle 9).
Mit Liraglutid erreichte ein größerer Anteil von Patienten BMI-Reduktionen ≥ 5 % und ≥ 10 % als mit Placebo, sowie stärkere Reduktionen des mittleren BMI und Körpergewichts (Tabelle 9). 26 Wochen nachdem das Studienpräparat abgesetzt wurde, wurde für Liraglutid gegenüber Placebo eine erneute Gewichtszunahme beobachtet (Tabelle 9).

Tabelle 9 Studie 4180: Veränderungen des Körpergewichts und des BMI gegenüber dem Ausgangswert nach 56 Wochen und Veränderung des BMI-SDS von Woche 56 bis Woche 82

	Saxenda (N=125)	**Placebo (N=126)**	**Saxenda vs. Placebo**
BMI-SDS			
Ausgangswert, BMI-SDS (SA)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Mittlere Veränderung in Woche 56 (95 % KI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Woche 56, BMI-SDS (SA)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Mittlere Veränderung von Woche 56 zu Woche 82, BMI-SDS (95 % KI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Körpergewicht			
Ausgangswert, kg (SA)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. Placebo
Mittlere Veränderung in Woche 56, % (95 % KI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Mittlere Veränderung in Woche 56, kg (95 % KI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Ausgangswert, kg/m^2 (SA)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Mittlere Veränderung in Woche 56, kg/m^2 (95 % KI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Anteil der Patienten mit ≥5 % Reduktion des Ausgangs-BMI in Woche 56, % (95 % KI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Anteil der Patienten mit ≥10 % Reduktion des Ausgangs-BMI in Woche 56, % (95 % KI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Vollständiges Auswertungskollektiv. Für den BMI-SDS, das Körpergewicht und den BMI handelt es sich bei den Ausgangswerten um Mittelwerte, die Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Quadrate) und die Behandlungsvergleiche in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für den BMI-SDS sind die Werte in Woche 56 Mittelwerte, die Veränderungen von Woche 56 bis Woche 82 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Quadrate) und die Behandlungsvergleiche in Woche 82 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ihren Ausgangs-BMI ≥ 5 %/≥ 10 % verringern, sind die geschätzten Odds Ratios angegeben. Fehlende Beobachtungen wurden vom Placeboarm basierend auf dem multiplen (x100) *Jump-to-Reference*-Imputationsansatz fortgeschrieben.
*p<0,01, **p<0,001. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.

In Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöhten 103 Patienten (82,4 %) die Dosis und behielten eine Dosis von 3,0 mg bei, 11 Patienten (8,8 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 2,4 mg bei, 4 Patienten (3,2 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 1,8 mg bei, 4 Patienten (3,2 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 1,2 mg bei und 3 Patienten (2,4 %) blieben bei der Dosis von 0,6 mg. Nach 56 Wochen Behandlung wurden keine Auswirkungen auf das Wachstum oder die pubertäre Entwicklung festgestellt.

Eine für 16 Wochen doppelblinde und für 36 Wochen unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxenda bei pädiatrischen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom und Adipositas zu beurteilen. Die Studie schloss 32 Patienten zwischen 12 bis < 18 Jahren (Teil A) und 24 Patienten zwischen 6 bis < 12 Jahren (Teil B) ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Saxenda oder Placebo zu erhalten. Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg starteten die Dosiseskalation mit einer niedrigeren Dosis von 0,3 mg anstelle von 0,6 mg und erhöhten die maximale Dosis auf 2,4 mg.
Die geschätzten Behandlungsunterschiede hinsichtlich des mittleren BMI-SDS in Woche 16 (Teil A: -0,20 gegenüber -0,13; Teil B: -0,50 gegenüber -0,44) und Woche 52 (Teil A: -0,31 gegenüber -0,17; Teil B: -0,73 gegenüber -0,67) waren für Saxenda und Placebo ähnlich.
In der Studie wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Liraglutid nach subkutaner Gabe war langsam, Maximalkonzentrationen wurden ungefähr 11 Stunden nach der Dosierung erreicht. Nach Anwendung von 3 mg Liraglutid bei adipösen Patienten (BMI 30–40 kg/m^2) erreichte die durchschnittliche Steady State-Konzentration ($AUC_{\tau/24}$) von Liraglutid etwa 31 nmol/l. Die Liraglutid-Exposition erhöhte sich proportional zur Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit von Liraglutid nach subkutaner Gabe liegt bei ungefähr 55 %.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Gabe beträgt 20–25 l (bei einer Person, die etwa 100 kg wiegt). Liraglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 98 %).

Biotransformation

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von [^{3}H]-Liraglutid bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma).

Elimination

Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine endogen metabolisiert, ohne ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg. Nach einer Dosis [^{3}H]-Liraglutid wurde kein intaktes Liraglutid in Urin oder Fäzes nachgewiesen. Nur ein geringer Teil der eingesetzten Radioaktivität wurde als Liraglutid-verwandte Metabolite in Urin oder Fäzes ausgeschieden (6 % bzw. 5 %). Die Radioaktivität in Urin und Fäzes wurde hauptsächlich in den ersten 6–8 Tagen ausgeschieden und stimmte jeweils mit den drei Nebenmetaboliten überein.

Die mittlere Clearance nach subkutaner Gabe von Liraglutid beträgt ungefähr 0,9–1,4 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten
Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse von übergewichtigen und adipösen Patienten (18 bis 82 Jahre) hat das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich.

Geschlecht
Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen haben Frauen eine um 24 % niedrigere gewichtskorrigierte Clearance von Liraglutid als Männer. Ausgehend von den Expositions-Wirkungs-Daten ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit
Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen bei übergewichtigen und adipösen weißen, schwarzen, asiatischen und lateinamerikanischen/nicht-lateinamerikanischen Patienten hat die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Körpergewicht
Die Exposition gegenüber Liraglutid nimmt mit zunehmendem Ausgangskörpergewicht ab. Nach Beurteilung der Expositions-Wirkungs-Daten der klinischen Studien ermöglichte die Tagesdosis von 3,0 mg Liraglutid eine angemessene systemische Exposition in einem Körpergewichtsbereich von 60–234 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 234 kg wurde die Liraglutid-Exposition nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion
In einer Einzeldosis-Studie (0,75 mg) wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13–23 % vermindert. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion
In einer Einzeldosis-Studie (0,75 mg) war bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50–80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30–50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 26 % vermindert.

Kinder und Jugendliche
Pharmakokinetische Eigenschaften für Liraglutid 3,0 mg wurden in klinischen Studien bei jugendlichen Patienten mit Adipositas im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (134 Patienten, Körpergewicht 62-178 kg) bewertet. Die Liraglutid-Exposition bei Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahre) war ähnlich der bei Erwachsenen mit Adipositas.

Außerdem wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften in einer klinisch-pharmakologischen Studie mit Jugendlichen im Alter von 7-11 Jahren beurteilt (13 Patienten, Körpergewicht 54-87 kg). Es wurde festgestellt, dass die Exposition nach 3,0 mg Liraglutid zwischen Kindern im Alter von 7-11 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Adipositas vergleichbar ist, wenn hinsichtlich des Körpergewichtes adjustiert wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

Bei juvenilen Ratten verursachte Liraglutid bei klinisch relevanten Expositionen eine Verzögerung der sexuellen Reifung bei männlichen wie auch weiblichen Tieren. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkung auf die Fertilität und die Reproduktionskapazität beider Geschlechter, auch nicht auf die Fähigkeit der weiblichen Tiere, eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Propylenglycol
Phenol
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Werden Substanzen zu Saxenda hinzugefügt, können diese zu einer Degradation von Liraglutid führen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Anbruch: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Nicht in der Nähe des Gefrierfachs lagern.

Nach Anbruch: Unter 30 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone aus Glas (Glasart I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyacetal, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol.

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung und ermöglicht die Abgabe von Dosen zu 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 5 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Saxenda darf nicht mehr verwendet werden.

Der Pen ist für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G vorgesehen.

Nadeln sind nicht enthalten.

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern. Dies beugt Kontamination, Infektion und Austreten von Flüssigkeit vor. Außerdem wird dadurch eine genaue Dosierung sichergestellt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/992/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Dänemark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und im Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saxenda 6 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen
Liraglutid

2. WIRKSTOFF

1 ml enthält 6 mg Liraglutid. Ein Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure 36 %/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Pen
3 Pens
5 Pens

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung und ermöglicht die Abgabe von Dosen zu 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einwegnadeln entwickelt.
Nadeln sind nicht enthalten.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis/

Verwerfen Sie den Pen 1 Monat nach Anbruch.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Nach Anbruch den Pen unter 30 °C oder im Kühlschrank lagern.
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Saxenda

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Saxenda 6 mg/ml Injektionszubereitung
Liraglutid
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis/

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Saxenda 6 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen
Liraglutid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Saxenda und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Saxenda beachten?
3. Wie ist Saxenda anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Saxenda aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Saxenda und wofür wird es angewendet?

Was ist Saxenda?
Saxenda ist ein Arzneimittel zur Gewichtsabnahme, das den Wirkstoff Liraglutid enthält. Es gleicht einem natürlich vorkommenden Hormon, dem sogenannten Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1), das nach einer Mahlzeit aus dem Darm freigesetzt wird. Saxenda wirkt auf Rezeptoren im Gehirn, die den Appetit regulieren, und löst so bei Ihnen ein gesteigertes Sättigungsgefühl und abgeschwächtes Hungergefühl aus. Das kann Ihnen helfen, weniger zu essen und Ihr Körpergewicht zu reduzieren.

Wofür wird Saxenda angewendet?
Saxenda wird zusätzlich zu einer Diät und körperlicher Aktivität zur Gewichtsabnahme bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet, mit
- einem BMI von 30 kg/m² oder höher (Fettleibigkeit) oder
- einem BMI von 27 kg/m² und weniger als 30 kg/m² (übergewichtig) und mit dem Gewicht verbundenen Gesundheitsproblemen (wie Diabetes, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte oder Atemprobleme im Schlaf, der „obstruktiven Schlafapnoe“).

Der BMI (Body-Mass-Index) ist ein Maß zur Bewertung Ihres Gewichts in Bezug auf Ihre Größe.

Sie sollten die Behandlung mit Saxenda nur dann fortführen, wenn Sie nach Anwendung der Dosierung von 3,0 mg/Tag über 12 Wochen mindestens 5 % Ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben (siehe Abschnitt 3). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung fortführen.

Saxenda kann als Ergänzung zu einer gesunden Ernährung und vermehrten körperlichen Aktivität bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter verwendet werden bei:

- Fettleibigkeit (gemäß ärztlicher Diagnose).
- einem Körpergewicht über 60 kg.

Sie sollten die Behandlung mit Saxenda nur fortführen, wenn Sie nach 12 Wochen mit der Dosis von 3,0 mg/Tag oder der maximal verträglichen Dosis (siehe Abschnitt 3) mindestens 4 % Ihres BMI verloren haben. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung fortführen.

Diät und körperliche Aktivität
Ihr Arzt wird Ihnen ein Diät- und Trainingsprogramm verordnen. Behalten Sie dieses Programm während der Anwendung von Saxenda bei.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Saxenda beachten?

Saxenda darf nicht angewendet werden,
– wenn Sie allergisch gegen Liraglutid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Saxenda anwenden.

Die Anwendung von Saxenda wird nicht empfohlen, wenn Sie eine schwere Herzinsuffizienz haben.

Es liegen wenige Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten vor, die 75 Jahre und älter sind. Es wird nicht empfohlen, wenn Sie 75 Jahre oder älter sind.

Es liegen wenige Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten mit Nierenproblemen vor. Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder Dialysepatient sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Es liegen wenige Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten mit Leberproblemen vor. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie eine Lebererkrankung haben.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie eine schwere Magen- oder Darmerkrankung haben, die zu einer verzögerten Magenentleerung (sogenannte Gastroparese) führt, oder wenn Sie eine entzündliche Darmkrankheit haben.

Wenn Sie wissen, dass Sie sich einer Operation unterziehen müssen, bei der Sie unter Narkose (Schlaf) stehen werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, dass Sie Saxenda anwenden.

<u>Diabetiker</u>

Verwenden Sie Saxenda nicht als Ersatz für Insulin, wenn Sie Diabetes haben.

<u>Entzündung der Bauchspeicheldrüse</u>

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten.

<u>Gallenblasenentzündung und Gallensteine</u>

Wenn Sie stark an Gewicht verlieren, besteht die Gefahr der Entstehung von Gallensteinen und damit einer Gallenblasenentzündung. Unterbrechen Sie die Anwendung von Saxenda und nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf, wenn Sie starke Schmerzen im Oberbauch verspüren, die gewöhnlich auf der rechten Seite unterhalb der Rippen am schlimmsten sind. Die Schmerzen können auch bis zu Ihrem Rücken oder Ihrer rechten Schulter hindurch zu spüren sein. Siehe Abschnitt 4.

<u>Erkrankung der Schilddrüse</u>

Wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, einschließlich Schilddrüsenknoten und Vergrößerung der Schilddrüse, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Herzfrequenz

Wenn Sie Palpitationen (starkes, bewusst gefühltes Herzklopfen) oder gefühltes Herzrasen im Ruhezustand während der Behandlung mit Saxenda haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Flüssigkeitsverlust und Dehydrierung

Nach Beginn der Behandlung mit Saxenda können Sie Körperflüssigkeit verlieren oder dehydrieren. Ursachen dafür können Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sein. Es ist wichtig, einer Dehydrierung durch das Trinken von viel Flüssigkeit vorzubeugen. Wenn Sie diesbezüglich Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Siehe Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxenda bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Anwendung von Saxenda zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal vor allem, wenn:
- Sie Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes einnehmen, die zu den sog. Sulfonylharnstoffen gehören (z. B. Glimepirid oder Glibenclamid) oder wenn Sie Insulin anwenden – sie können bei gleichzeitiger Anwendung mit Saxenda zu Unterzuckerung (Hypoglykämie) führen. Ihr Arzt kann in diesem Fall die Dosis Ihres Diabetes-Arzneimittels anpassen, um ein Auftreten von Unterzuckerung zu vermeiden. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen über die Warnzeichen einer Unterzuckerung. Wenn Sie Ihre Insulindosis anpassen, kann Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Ihren Blutzucker häufiger zu kontrollieren.
- Sie Warfarin oder andere blutgerinnungshemmende Arzneimittel (Antikoagulanzien) einnehmen. Häufigeres Untersuchen Ihres Blutes zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit kann erforderlich sein.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenden Sie Saxenda nicht an, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, da nicht bekannt ist, ob Saxenda Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

Wenden Sie Saxenda nicht in der Stillzeit an, da nicht bekannt ist, ob Saxenda in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass Saxenda Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.
Bei einigen Patienten kann Schwindel auftreten, wenn sie Saxenda anwenden, vor allem in den ersten 3 Monaten der Behandlung (siehe Abschnitt **„Welche Nebenwirkungen sind möglich?“**). Falls Sie sich schwindelig fühlen, seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Wenn Sie diesbezüglich nähere Informationen brauchen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Saxenda
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Saxenda anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen ein Diät- und Trainingsprogramm verordnen. Behalten Sie dieses Programm während der Anwendung von Saxenda bei.

Welche Menge des Arzneimittels ist zu injizieren?

Erwachsene
Ihre Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis, die dann in den ersten fünf Behandlungswochen schrittweise erhöht wird.

- Wenn Sie Saxenda zum ersten Mal anwenden, beträgt die Anfangsdosis 0,6 mg einmal täglich, mindestens eine Woche lang.
- Ihr Arzt wird Sie anweisen, schrittweise Ihre Dosis üblicherweise jede Woche um weitere 0,6 mg zu erhöhen, bis Sie die empfohlene Dosis von 3,0 mg einmal täglich erreicht haben.

Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viel Saxenda Sie jede Woche anwenden sollen. In der Regel wird Ihnen empfohlen, nach folgender Tabelle vorzugehen.

Woche	**Injizierte Dosis**
Woche 1	0,6 mg einmal täglich
Woche 2	1,2 mg einmal täglich
Woche 3	1,8 mg einmal täglich
Woche 4	2,4 mg einmal täglich
ab Woche 5	3,0 mg einmal täglich

Sobald Sie in der 5. Behandlungswoche bei der empfohlenen Dosis von 3,0 mg angelangt sind, behalten Sie diese Dosis bis zum Ende Ihrer Behandlung bei. Erhöhen Sie die Dosis nicht weiter.

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung in regelmäßigen Abständen beurteilen.

Jugendliche (≥ 12 Jahre)
Für Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren sollte eine Dosissteigerung entsprechend der Tabelle für Erwachsene vorgenommen werden (siehe obenstehende Tabelle für Erwachsene). Die Dosis sollte bis auf 3,0 mg (Erhaltungsdosis) oder bis zum Erreichen der maximal vertragenen Dosis gesteigert werden. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Wie und wann ist Saxenda anzuwenden?

- Vor der ersten Anwendung des Pens wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie den Pen richtig anwenden.
- Sie können Saxenda zu jeder beliebigen Tageszeit, mit oder ohne Nahrungsmittel und Getränke, anwenden.
- Wenden Sie Saxenda vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit an – wählen Sie hierfür den für Sie am besten geeigneten Zeitpunkt des Tages.

Wo wird das Arzneimittel injiziert?
Saxenda wird als Injektion unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

- Die besten Stellen für die Injektion sind die Vorderseite Ihres Bauches (Abdomen), die Vorderseite Ihrer Oberschenkel oder Ihr Oberarm.

- Wechseln Sie die Stelle, in die Sie injizieren, jeden Tag, um das Risiko von Knotenbildung zu verringern.
- Spritzen Sie das Arzneimittel nicht in eine Vene oder einen Muskel.

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

Diabetiker
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Diabetes haben. Ihr Arzt kann in diesem Fall die Dosis Ihrer Diabetes-Arzneimittel anpassen, um ein Auftreten von Unterzuckerung zu vermeiden.
- Verwechseln Sie Saxenda nicht mit anderen Arzneimitteln, die Sie injizieren (z. B. Insuline).
- Wenden Sie Saxenda nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln an, die GLP-1-Rezeptoragonisten enthalten (wie Exenatid oder Lixisenatid).

Wenn Sie eine größere Menge von Saxenda angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Saxenda angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich umgehend in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Sie benötigen möglicherweise sofortige ärztliche Behandlung. Folgende Effekte können auftreten:
- Übelkeit
- Erbrechen
- Unterzuckerung (Hypoglykämie). Warnzeichen einer Unterzuckerung finden Sie unter „Häufige Nebenwirkungen“.

Wenn Sie die Anwendung von Saxenda vergessen haben
- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben und dies innerhalb von 12 Stunden, nachdem Sie die Dosis üblicherweise anwenden, bemerken, injizieren Sie sie, sobald es Ihnen einfällt.
- Sollten jedoch mehr als 12 Stunden seit der geplanten Anwendung von Saxenda vergangen sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus und injizieren Sie Ihre nächste Dosis am folgenden Tag zur üblichen Zeit.
- Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an oder erhöhen Sie nicht die Dosis am folgenden Tag, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Saxenda abbrechen
Brechen Sie die Anwendung von Saxenda nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten, die Saxenda anwenden, selten berichtet. Sollten bei Ihnen jedoch Symptome wie z. B. Probleme bei der Atmung, Anschwellen des Halses und des Gesichts und beschleunigter Herzschlag auftreten, sollten Sie umgehend Ihren Arzt aufsuchen.

Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) wurden bei Patienten, die Saxenda anwenden, gelegentlich berichtet. Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung.
Brechen Sie die Behandlung mit Saxenda ab und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Starke und anhaltende Schmerzen im Bauchraum (Bereich des Oberbauches), die in Ihren Rücken ausstrahlen können, sowie Übelkeit und Erbrechen, da dies ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein kann.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhö), Verstopfung (Obstipation), Kopfschmerzen – diese verschwinden üblicherweise nach einigen Tagen oder Wochen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Magen-Darm-Beschwerden wie Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Magenschmerzen, Oberbauchbeschwerden, Sodbrennen, Völlegefühl, Blähungen (Flatulenz), Aufstoßen und Mundtrockenheit
- Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl
- Veränderte Geschmacksempfindungen
- Schwindel
- Schlafstörungen. Tritt hauptsächlich während den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.
- Gallensteine
- Hautausschlag
- Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Blutergüsse, Schmerzen, Hautreizung, Jucken und Hautausschlag)
- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie). Die folgenden Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten: kalter Schweiß, kühle blasse Haut, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, Übelkeit, starkes Hungergefühl, Sehstörungen, Müdigkeit, Schwäche, Nervosität, Ängstlichkeit, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten und Zittern (Tremor). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie Unterzuckerungen behandeln und was Sie tun müssen, wenn Sie diese Warnzeichen bemerken
- Erhöhung von Pankreasenzymen, wie Lipase und Amylase.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Flüssigkeitsverlust (Dehydrierung). Tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Beginn der Behandlung auf und kann auf Erbrechen, Übelkeit und Durchfall zurückgehen.
- Verzögerung der Magenentleerung
- Gallenblasenentzündung
- Allergische Reaktionen, wie z. B. Hautausschlag
- Allgemeines Unwohlsein
- Erhöhter Puls.

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Akutes Nierenversagen. Anzeichen können eine Verminderung der Urinmenge, metallischer Geschmack im Mund und schnelles Auftreten von blauen Flecken sein.

Nicht bekannt: Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden
- Darmverschluss. Eine schwere Form der Verstopfung mit zusätzlichen Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen usw.
- Knoten unter der Haut können durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose; es ist nicht bekannt; wie häufig dies auftritt).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Saxenda aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Saxenda nach dem auf dem Etikett des Pens und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor der ersten Anwendung:

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nicht in der Nähe des Gefrierfachs aufbewahren.

Sobald Sie den Pen zum ersten Mal benutzt haben:

Sie können den Pen 1 Monat lang verwenden, wenn Sie ihn bei einer Temperatur von unter 30 °C oder im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) lagern. Nicht einfrieren. Nicht in der Nähe des Gefrierfachs aufbewahren.

Wenn Sie den Pen nicht verwenden, lassen Sie die Penkappe aufgesetzt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn die Lösung nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Saxenda enthält

- Der Wirkstoff ist: Liraglutid. 1 ml Injektionslösung enthält 6 mg Liraglutid. Ein Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure 36 % und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Saxenda aussieht und Inhalt der Packung

Saxenda wird als klare und farblose oder nahezu farblose Injektionslösung in einem Fertigpen geliefert. Jeder Pen enthält 3 ml Lösung und ermöglicht die Abgabe von Dosen zu 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg.

Saxenda ist in Packungsgrößen zu 1, 3 oder 5 Pens erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nadeln sind nicht enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

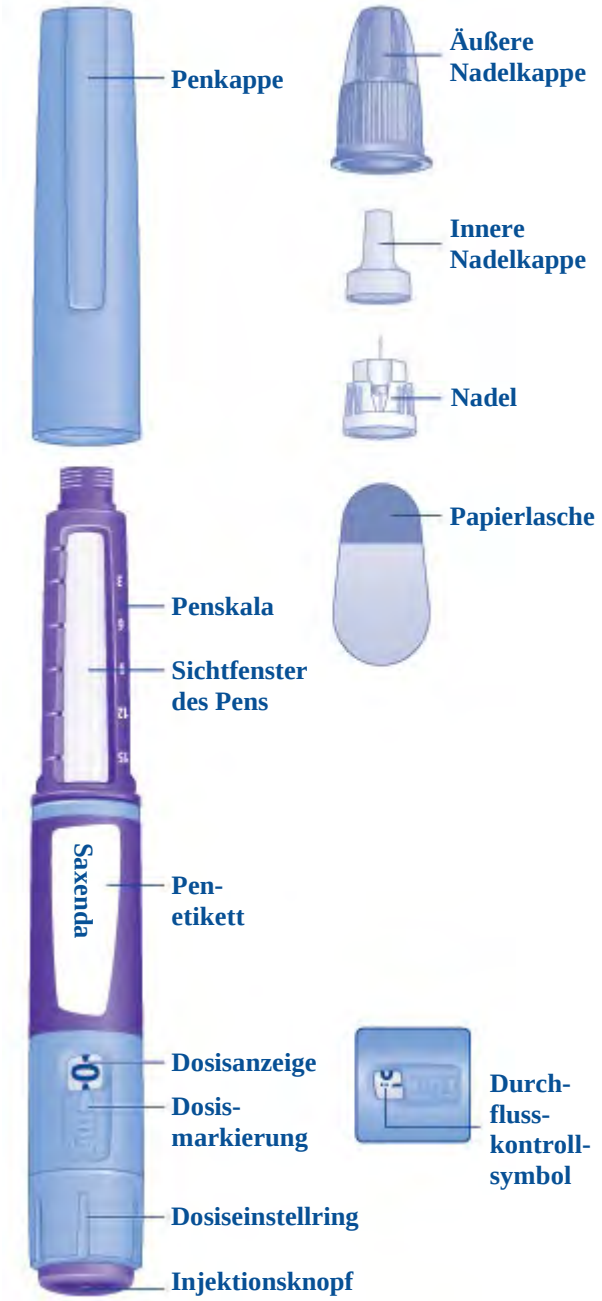
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Bedienungsanleitung für Saxenda 6 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen

Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Saxenda Fertigpen anwenden.
Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.
Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um **sicherzustellen, dass er Saxenda 6 mg/ml enthält**.
Schauen Sie sich dann die Abbildungen unten an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.
Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des Saxenda Fertigpens geschult ist.
Ihr Pen ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis. Er enthält 18 mg Liraglutid und ermöglicht die Abgabe von Dosen zu 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg. Ihr Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einer minimalen Dicke von 32 G entwickelt.
Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

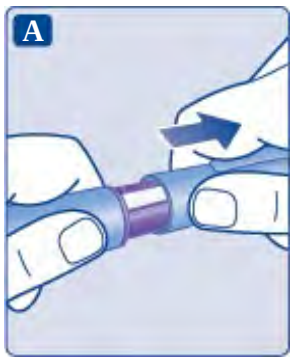
⚠ **Wichtige Informationen**
Lesen Sie sich diese Hinweise genau durch, da sie für die sichere Anwendung des Pens wichtig sind.

Saxenda Fertigpen und Nadel (Beispiel)



1 Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und das farbige Etikett** Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Saxenda enthält. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie mehr als ein injizierbares Arzneimittel anwenden. Die Anwendung des falschen Arzneimittels kann Ihrer Gesundheit schaden.
- **Ziehen Sie die Penkappe ab.**



- **Überprüfen Sie, ob die Lösung in Ihrem Pen klar** und farblos ist. Schauen Sie durch das Sichtfenster des Pens. Wenn die Lösung trüb aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.

- **Nehmen Sie eine neue Nadel** und ziehen Sie die Papierlasche ab.

Stellen Sie sicher, dass Sie die Nadel korrekt aufsetzen.

- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen.**
- **Drehen Sie sie, bis sie festsitzt.**

Die Nadel ist mit zwei Kappen bedeckt. Sie müssen beide Kappen entfernen. Wenn Sie vergessen, beide Kappen zu entfernen, injizieren Sie **keine** Lösung.

- **Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und bewahren Sie diese für später auf.** Sie werden sie nach der Injektion brauchen, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen.

- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Wenn Sie versuchen, sie wieder aufzusetzen, könnten Sie sich versehentlich mit der Nadel stechen.
  An der Spitze der Nadel kann ein Tropfen Lösung erscheinen. Das ist normal, aber Sie müssen trotzdem den Durchfluss überprüfen, wenn Sie einen neuen Pen zum ersten Mal verwenden.
  Setzen Sie erst dann eine neue Nadel auf Ihren Pen auf, wenn Sie bereit sind, sich Ihre Injektion zu geben.

⚠ **Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel.**
Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

⚠ **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**

2 Überprüfen Sie den Durchfluss bei jedem neuen Pen

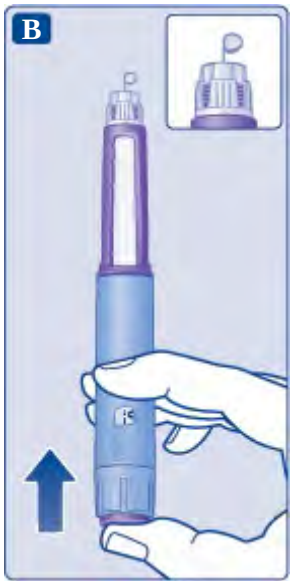
- Wenn Sie Ihren Pen bereits verwenden, fahren Sie mit Schritt 3 „Stellen Sie Ihre Dosis ein“ fort. Überprüfen Sie nur vor Ihrer **ersten Injektion mit jedem neuen Pen** den Durchfluss.
- Drehen Sie den Dosiseinstellring, **bis zum Durchflusskontrollsymbol ( ) ** direkt hinter „0“. Vergewissern Sie sich, dass das Durchflusskontrollsymbol auf Höhe der Dosismarkierung erscheint.

- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben gerichtet.
  Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht. Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  An der Spitze der Nadel sollte ein Tropfen Lösung erscheinen.

  An der Spitze der Nadel kann ein kleiner Tropfen verbleiben, dieser wird jedoch nicht injiziert.
  Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie Schritt 2 „Überprüfen Sie den Durchfluss mit jedem neuen Pen“ bis zu 6-mal. Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie Schritt 2 „Überprüfen Sie den Durchfluss mit jedem neuen Pen“ noch einmal.
  Wenn dann noch immer kein Tropfen austritt, entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen.

⚠ **Vergewissern Sie sich immer, dass ein Tropfen** an der Spitze der Nadel **erscheint,** bevor Sie einen neuen Pen zum ersten Mal verwenden. Dies stellt den Durchfluss der Lösung sicher. Wenn kein Tropfen erscheint, wird **kein** Arzneimittel injiziert, selbst wenn sich die Dosisanzeige bewegt. **Dies kann auf eine verstopfte oder beschädigte Nadel hindeuten.**

Wenn Sie den Durchfluss vor Ihrer ersten Injektion mit jedem neuen Pen nicht überprüfen, erhalten Sie möglicherweise nicht die verschriebene Dosis und die beabsichtigte Wirkung von Saxenda bleibt aus.



3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- **Drehen Sie den Dosiseinstellring, bis die Dosisanzeige Ihre Dosis (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg oder 3,0 mg) anzeigt.**
  Wenn Sie die falsche Dosis eingestellt haben, können Sie diese durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.
  Sie können eine Dosis von maximal 3,0 mg einstellen.

  Der Dosiseinstellring ändert die Dosis. Nur die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele mg Sie pro Dosis einstellen.
  Sie können bis zu 3,0 mg pro Dosis einstellen. Wenn Ihr Pen weniger als 3,0 mg enthält, stoppt die Dosisanzeige, bevor 3,0 angezeigt wird.
  Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über die Anzahl der verbliebenen mg hinaus gedreht wird. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

⚠ **Verwenden Sie immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung, um zu sehen, wie viele mg Sie eingestellt haben, bevor Sie dieses Arzneimittel injizieren.**
Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.
Verwenden Sie nicht die Penskala. Sie zeigt nur ungefähr an, wie viel Lösung sich noch in Ihrem Pen befindet.
Mit dem Dosiseinstellring dürfen nur Dosen zu 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg oder 3,0 mg eingestellt werden. Die eingestellte Dosis muss genau mit der Dosismarkierung ausgerichtet sein, um sicherzustellen, dass Sie eine richtige Dosis erhalten.

Wie viel Lösung ist noch übrig?

- Die **Penskala** zeigt Ihnen, wie viel Lösung **ungefähr** noch in Ihrem Pen übrig ist.

- **Um genau zu sehen, wie viel Lösung noch übrig ist,** benutzen Sie die Dosisanzeige: Drehen Sie den Dosiseinstellring, bis die **Dosisanzeige stoppt.**
  Wenn sie 3,0 anzeigt, sind noch **mindestens 3,0 mg** in Ihrem Pen übrig. Wenn die **Dosisanzeige vor 3,0 mg stoppt,** ist nicht mehr genug Lösung für eine komplette Dosis von 3,0 mg übrig.

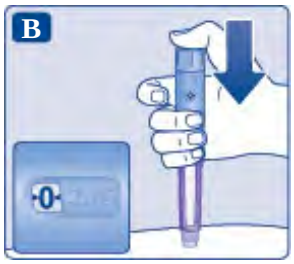
Wenn Sie mehr Arzneimittel benötigen, als in Ihrem Pen noch enthalten ist
Nur wenn Sie durch Ihren Arzt oder medizinisches Fachpersonal geschult oder unterwiesen wurden, können Sie Ihre Dosis auf Ihren gegenwärtig verwendeten Pen und einen neuen Pen aufteilen. Benutzen Sie einen Taschenrechner zur Berechnung der Dosis entsprechend den Anweisungen, die Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

⚠ **Führen Sie die Berechnung sehr sorgfältig durch.**
Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie Ihre Dosis auf zwei Pens aufteilen, dann stellen Sie die Dosis, die Sie benötigen, auf einem neuen Pen ein und injizieren Sie sie.

4 Injizieren Sie Ihre Dosis

- **Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.
- **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.** Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.

- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt. Beobachten Sie, wie die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.** Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen. Dann können Sie evtl. ein Klicken hören oder fühlen.
- **Halten Sie den Injektionsknopf weiterhin gedrückt, während sich die Nadel in Ihrer Haut befindet.**



- **Zählen Sie langsam bis 6, während Sie den Injektionsknopf gedrückt halten.**
- Wird die Nadel vorher herausgezogen, sehen Sie möglicherweise, dass noch Lösung aus der Nadelspitze herausströmt. In diesem Fall wird nicht die vollständige Dosis abgegeben.

- **Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.** Sie können dann den Injektionsknopf loslassen.

  Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht darauf.

  Eventuell ist nach der Injektion ein Tropfen Lösung an der Spitze der Nadel zu sehen. Das ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.

⚠ **Achten Sie immer auf die Dosisanzeige, um zu wissen, wie viele mg Sie injizieren.** Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt.
Wie kann eine verstopfte oder beschädigte Nadel erkannt werden?

- Erscheint in der Dosisanzeige nicht „0“, nachdem der Injektionsknopf kontinuierlich gedrückt gehalten wurde, haben Sie möglicherweise eine verstopfte oder beschädigte Nadel verwendet.
- In diesem Fall haben Sie **überhaupt kein** Arzneimittel erhalten, auch wenn die Dosisanzeige nicht mehr die ursprünglich eingestellte Dosis anzeigt.

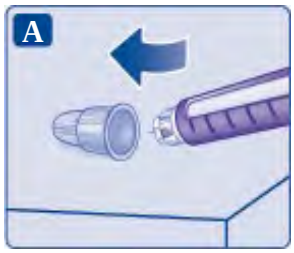
Wie muss bei einer verstopften Nadel vorgegangen werden?

Tauschen Sie die Nadel wie in Schritt 5 „Nach Ihrer Injektion“ beschrieben aus und wiederholen Sie sämtliche Schritte, beginnend mit Schritt 1 „Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor“. Achten Sie darauf, die vollständige von Ihnen benötigte Dosis einzustellen.

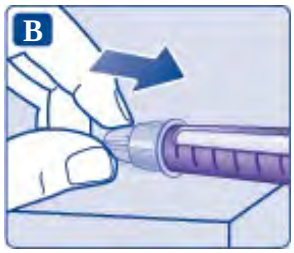
Berühren Sie während des Injizierens niemals die Dosisanzeige. Dies kann die Injektion unterbrechen.

5 Nach Ihrer Injektion

- **Entsorgen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel,** um die Injektionen **zu erleichtern** und um verstopfte Nadeln zu vermeiden. Wenn die Nadel verstopft ist, wird **kein** Arzneimittel injiziert.
- **Führen Sie die Nadelspitze** auf einer flachen Unterlage **in die äußere Nadelkappe ein,** ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren.



- Sobald die Nadel bedeckt ist, **drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.**
- **Schrauben Sie die Nadel ab** und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß, wie es Ihnen Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

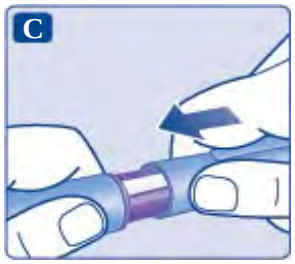


- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch **wieder auf** den Pen, um die Lösung vor Licht zu schützen.

  Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn **ohne** aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

⚠ **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen.

⚠ **Entfernen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel vom Pen.**
Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.



⚠ **Weitere wichtige Informationen**

- Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte,** insbesondere Kinder, auf.
- **Teilen Sie** Ihren Pen oder Ihre Nadeln **niemals** mit anderen Menschen.
- Pflegekräfte müssen **sehr vorsichtig im Umgang mit gebrauchten Nadeln sein,** um Nadelstichverletzungen und Kreuzinfektionen zu vermeiden.
- Wechseln Sie die Stelle, in die Sie injizieren, jeden Tag, um das Risiko von Knotenbildung zu verringern.

Die Pflege Ihres Pens

- **Lassen Sie den Pen nicht in einem Auto** oder an einem anderen Ort, an dem es zu heiß oder zu kalt werden kann, liegen.
- **Einmal gefrorenes Saxenda darf nicht mehr injiziert werden.** Wenn Sie das tun, entfaltet dieses Arzneimittel möglicherweise nicht die beabsichtigte Wirkung.
- **Bringen Sie Ihren Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.**
- **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Er kann mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch gereinigt werden.
- **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen. Wenn Sie ihn fallen lassen oder ein Problem vermuten, schrauben Sie eine neue Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Durchfluss.
- **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.** Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden.
- **Versuchen Sie nicht Ihren Pen zu reparieren** oder auseinander zu nehmen.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Liraglutid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über kutane Amyloidose aus der Literatur, der Spontanmeldungen, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, einer positiven Biopsie und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Liraglutid und kutaner Amyloidose zumindest für eine realistische Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Liragluted enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Liraglutid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Liraglutid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderung der Produktinformation unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.