

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saxenda 6 mg/ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 6 mg liraglutiidi*. Üks pen-süstel sisaldab 18 mg liraglutiidi 3 ml-s.

*Inimese glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga *Saccharomyces cerevisiae*'s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge ja värvitu või peaaegu värvitu isotooniline lahus; pH = 8,15.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Saxenda on näidustatud kehakaalu vähendamiseks täiskasvanud patsientidel lisaks väiksema kalorsusega dieedile ja füüsilise aktiivsuse tõstmisele, kui nende algne kehamassiindeks (KMI) on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (rasvumine), või
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ kuni $< 30 \text{ kg/m}^2$ (ülekaal) ja kellel on vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigusseisund, näiteks düsglükeemia (diabeedi eelne seisund või 2. tüüpi suhkurtõbi), hüpertensioon, düslipideemia või obstruktiivne uneapnoe.

Saxenda kasutamine tuleb lõpetada, kui patsient on 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/ööpäevas, kuid ei ole kaotanud vähemalt 5% oma algsest kehakaalust.

Noorukid (≥ 12 aastat)

Saxenda't võib kasutada täiendava ravina kombinatsioonis dieedi ja füüsilise aktiivsuse suurendamisega noorukitel vanuses alates 12 aastast, kellel on:

- rasvumine (KMI, mis vastab täiskasvanute KMI piirväärtusele 30 kg/m^2 või üle selle)* ja
- kehakaal üle 60 kg.

Saxenda kasutamine tuleb lõpetada ja uuesti hinnata, kui patsient on 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/ööpäevas või maksimaalseid talutavaid annuseid, kuid ei ole kaotanud vähemalt 4% oma KMI-st või KMI standardhälbest.

*IOTF (*International Obesity Task Force*; rasvumisega tegelev rahvusvaheline tööriühm) poolt välja töötatud KMI piirväärtused vastavalt soole ja vanusele 12...18 aastat (vt tabel 1):

Tabel 1 IOTF KMI piirväärtused rasvumise määramisel vastavalt soole ja vanusele 12...18 aastat

Vanus (aastad)	KMI, mis vastab täiskasvanute KMI piirväärtusele 30 kg/m ²	
	Poeglapsed	Tütarlapsed
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 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Algannus on 0,6 mg üks kord ööpäevas. Igapäevast annust tuleb suurendada 0,6 mg sammudega tasemele 3,0 mg üks kord ööpäevas, jättes annuse suurendamiste vahele vähemalt ühe nädala, et parandada gastrointestinaalset taluvust (vt tabelit 2). Kui järgmisele annuseastmele ülemineku ei ole kahel järgneval nädalal talutav, kaaluge ravi lõpetamist. Suuremaid päevaseid annuseid kui 3,0 mg ei soovitata.

Tabel 2. Annuste suurendamise kava

	Annus	Nädalate arv
Annuste suurendamine 4 nädalat	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Säilitusannus	3,0 mg	

Noorukid (≥ 12 aastat)

Noorukitel vanuses 12...18 aastat tuleb kasutada sarnast annuse suurendamise kava nagu täiskasvanute puhul (vt tabel 2). Annust tuleb suurendada tasemele 3,0 mg (säilitusannus) või maksimaalse talutava annuseni. Üle 3,0 mg ööpäevaseid annuseid ei soovitata.

Vahelejäänud annused

Kui annus on vahele jäänud ja tavapärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient annuse manustama niipea kui võimalik. Kui järgmise annuse manustamisajani on jäänud vähem kui 12 tundi, peab patsient hilinevad annuse vahele jätma ning jätkama annustamisrežiimi järgmise plaanilise annusega. Vahelejäänud annust ei tohi kompenseerida lisa- ega tavapärasest suurema annusega.

2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid

Ravimpreparaati Saxenda ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste GLP-1 retseptori agonistidega.

Ravi alustamisel Saxenda'ga tuleb kaaluda samal ajal manustatava insuliini või insuliini sekretoogide (nt sulfonüüluureate) annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Patsiendipoolne vere glükoosisalduse jälgimine on vajalik insuliini või insuliini sekretoogide annuse kohandamiseks (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Annust ei ole vaja kohandada vanusest sõltuvalt. Kuna ≥ 75 aasta vanustel patsientidel kasutamise kohta on vähe andmeid, ei ole ravimpreparaadi kasutamine neil patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Saxenda't ei soovitata raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), sealhulgas lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientide raviks (vt lõigud 4.4; 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Saxenda kasutamine ei ole soovitatav raske maksakahjustusega patsientide raviks ja seda tuleb ettevaatusega kasutada kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

12-aastastel ja vanematel noorukitel ei ole annuse kohandamine vajalik. Saxenda ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel vanuses kuni 12 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Saxenda on ainult subkutaanseks kasutamiseks. Seda ei tohi manustada veeni- ega lihasesiseselt.

Saxenda't manustatakse üks kord ööpäevas mis tahes kellaajal, sõltumata söögikordadest. See tuleb süstida kõhtu, reide või õlavarde. Süstimiskohta ja -aega võib muuta ilma annust kohandamata. Siiski on soovitatav süstida Saxenda't iga päev umbes samal, sobivaimaks peetaval kellaajal. Süstekohta tuleb alati vahetada, et vähendada süstekohas amüloidvalgu kuhjumise riski (vt lõik 4.8).

Lisajuhiseid manustamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus liraglutidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldanesteesia või sügava sedatsiooni seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooniga protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühjenemisest (vt lõik 4.8).

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi nimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Kliinilise kasutamise kogemus puudub NYHA (*New York Heart Association*) IV klassi südame paispuudulikkusega patsientide osas ja seepärast ei soovitata liraglutidi nendel patsientidel kasutada.

Patsientide erirühmad

Liraglutiidi ohutust ja kaalulangetamisalast efektiivsust ei ole veel tõestatud:

- 75-aastastel ja vanematel patsientidel;
- teisi kaalulangetavaid preparaate kasutavatel patsientidel;
- patsientidel, kelle ülekaalulisus on põhjustatud endokrinoloogilistest häiretest, söömishäiretest või ravist kehakaalu tõusu põhjustada võivate ravimpreparaatidega;
- raske neerukahjustusega patsientidel;
- raske maksakahjustusega patsientidel.

Kasutamine neil patsientidel ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.2).

Kuna liraglutiidi toimet kehakaalule ei ole uuritud kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel, siis tuleb seda kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Kasutamiskogemus põletikulist soolehaigust ja diabeetilist gastropareesi põdevate patsientide osas on piiratud. Liraglutiidi kasutamist nendele patsientidele ei soovitata, kuna selle kasutamisega võivad kaasneda seedetraktiga seotud mööduvad kõrvalnähud, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb liraglutiidi kasutamine katkestada. Kui ägeda pankreatiidi esinemine on tõendatud, siis ei tohi ravi liraglutiidiga jätkata.

Sapikivid ja sapipõiepõletik

Kaalulangetamise kliinilistes uuringutes ilmnes liraglutiidiga ravitud patsientidel sapikivisid ja sapipõiepõletikku sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. Liraglutiidiga seostatavat suuremat sapikivide ja sapipõiepõletiku tekke riski võib ainult osaliselt põhjendada asjaoluga, et kehakaalu kiire vähenemine võib suurendada sapikivide ja seega ka sapipõiepõletiku tekke riski. Sapikivid ja sapipõiepõletik võivad nõuda haiglaravi ja sapipõie eemaldamist. Patsiente tuleb teavitada sapikivide ja sapipõiepõletiku iseloomulikest sümptomitest.

Kilpnäärmehaigused

2. tüüpi suhkurtõbe põdevatel patsientidel tehtud kliiniliste uuringute käigus esines kilpnäärme kõrvaltoimeid, näiteks struumat, eriti eelnevate kilpnäärmehaigustega patsientidel. Seetõttu tuleb kilpnäärmehaigustega patsientidel liraglutiidi kasutada ettevaatusega.

Südame löögisagedus

Kliinilistes uuringutes täheldati liraglutiidi saavatel patsientidel südame löögisageduse tõusu (vt lõiku 5.1). Südame löögisagedust tuleb korrapäraselt jälgida kooskõlas kehtivate kliiniliste tavadeega. Patsiente tuleb teavitada südame löögisageduse tõusu sümptomitest (südamepekslemine või tuntuvalt kiirenenud südame löögisagedus puhkeolekus). Kui patsiendil tekib püsiv südame puhkeoleku-löögisageduse kliiniliselt oluline tõus, tuleb ravi liraglutiidiga lõpetada.

Dehüdratsioon

On teatatud GLP-1 retseptori agonistidega ravitud patsientide dehüdratsiooni sümptomitest, sealhulgas neerukahjustusest ja ägedast neerupuudulikkusest. Liraglutiidiga ravitavaid patsiente tuleb teavitada seedetrakti kõrvaltoimetega kaasneda võivast dehüdratsiooni võimalikust ohust ja ettevaatusabinõudest, kuidas veekaotust vältida.

Hüpoglükeemia 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kellele manustatakse liraglutiidi koos insuliini ja/või sulfonüüluureaga, võib suurened hüpoglükeemia risk. Hüpoglükeemia riski saab vähendada insuliini ja/või sulfonüüluurea annuse vähendamisega.

Lapsed

On teatatud kliiniliselt olulistest hüpoglükeemia juhtudest liraglutiidiga ravitud noorukitel (≥ 12 aastat). Patsiendid peavad olema teadlikud hüpoglükeemia iseloomulikest sümptomitest ja asjakohastest meetmetest.

Hüperglükeemia insuliinisõltuva diabeediga patsientidel

Insuliinisõltuva diabeediga patsientidel ei tohi Saxenda't kasutada insuliini asendajana. Insuliinisõltuva diabeediga patsientidel on täheldatud peale insuliiniga ravi kiiret katkestamist või annuse vähendamist diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.2).

Abiained

Saxenda sisaldab annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg), see tähendab on see ravimpreparaat põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro on liraglutiid näidanud väga väikest potentsiaali farmakokineetilisteks koostoimeteks teiste aktiivsete toimeainetega, mis on seotud tsütokroom P450 (CYP) ja plasmavalkude sidumisega.

Liraglutiidi põhjustatud mõningane mao tühjenemise aeglustumine võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist. Koostoime uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist imendumise aeglustumist ja seepärast ei ole vaja annust kohandada.

Koostoime uuringud on tehtud 1,8 mg liraglutiidiga. 1,8 mg ja 3,0 mg liraglutiidi mõju mao tühjenemise kiirusele oli samaväärne (paratsetamool $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Üksikutel liraglutiidiga ravi saanud patsientidel esines vähemalt üks raske kõhulahtisuse juhtum. Kõhulahtisus võib mõjutada samal ajal suu kaudu manustatavate ravimite imendumist.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Koostoimet ei ole uuritud. Ei saa välistada kliiniliselt olulist koostoimet halva lahustuvuse või kitsa terapeutilise indeksiga toimeainetega, nagu varfariin. Ravi alustamisel liraglutiidiga on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR, *International Normalised Ratio*).

Paratsetamool (atsetaminofeen)

Liraglutiid ei muutnud paratsetamooli üldist ekspositsiooni pärast 1000 mg üksikannust. Paratsetamooli $C_{\max}$ vähenes 31% ja mediaanne $t_{\max}$ pikenes kuni 15 min. Annuse kohandamine paratsetamooli samaaegseks kasutamiseks pole vajalik.

Atorvastatiin

Liraglutiid ei muutnud atorvastatiini üldist ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral pärast atorvastatiini 40 mg üksikannuse manustamist. Seega ei ole atorvastatiini annust koos liraglutiidiga kasutamisel vaja kohandada. Koos liraglutiidiga kasutamisel vähenes atorvastatiini $C_{\max}$ 38% ja mediaanne $t_{\max}$ pikenes ühelt tunnilt kolmele.

Griseofulviin

Liraglutiid ei muutnud griseofulviini üldist ekspositsiooni pärast griseofulviini 500 mg üksikannuse manustamist. Griseofulviini $C_{\max}$ suurenes 37%, samas kui mediaanne $t_{\max}$ ei muutunud. Griseofulviini ning teiste madala lahustuvuse ja kõrge läbitavusega ühendite annuste kohandamine pole vajalik.

Digoksiin

Digoksiini 1 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas digoksiini AUC vähenemist 16%; $C_{\max}$ vähenes 31%. Digoksiini mediaanne $t_{\max}$ pikenes ühelt tunnilt 1,5 tunnile. Digoksiini annuse kohandamine pole nende tulemuste põhjal vajalik.

Lisinopriil

Lisinopriili 20 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas lisinopriili AUC vähenemist 15%; $C_{\max}$ vähenes 27%. Koos liraglutiidiga kasutatud lisinopriili mediaanne $t_{\max}$ pikenes 6 tunnilt 8 tunnile. Lisinopriili annuse kohandamine pole nende tulemuste põhjal vajalik.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Rasestumisvastase ravimi üksikannuse manustamisele järgnenud liraglutiidi manustamine vähendas etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli $C_{\max}$ vastavalt 12% ja 13%. Koos liraglutiidiga pikenes mõlema komponendi $t_{\max}$ 1,5 tundi. Kliiniliselt olulist mõju etinüülöstradiooli või levonorgestreeli üldisele ekspositsioonile ei esinenud. Seetõttu eeldatakse, et manustamine koos liraglutiidiga ei kahjusta rasestumisvastaste ravimite toimet.

Lapsed

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Liraglutiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Liraglutiidi ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi liraglutiidiga katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas liraglutiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et liraglutiidi ja sarnase struktuuriga metaboliitide eritumine piima on vähenenud. Mittekliinilised uuringud on näidanud piima imevate vastsündinud rotipoegade kasvu aeglustumist seoses raviga (vt lõiku 5.3). Ravikogemuste puudumise tõttu ei tohi Saxenda't kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Peale elujõuliste implantatsioonide arvu vähese vähenemise ei täheldatud loomkatsetes fertiilsuse suhtes kahjulikke toimeid (vt lõiku 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Saxenda ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võib esineda pearinglust peamiselt Saxenda'ga ravi esimese 3 kuu jooksul. Pearingluse esinemisel tuleb autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Saxenda ohutust hinnati 5 topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, milles osales 5813 täiskasvanud ülekaalulist või rasvunud patsienti, kellel oli vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigus. Üldiselt olid Saxenda'ga ravimise ajal kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (67,9%) (vt lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on loetletud teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpoplükeemia*	Dehüdratsioon		
Psühhiaatrilised häired		Unetus**			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Maitsetundlikkuse muutus			
Südame häired			Tahhükardia		
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhukinnisus	Suukuivus Seedehäire Gastriit Gastro-ösofageaalne reflukshaigus Valud ülakõhus Kõhupuhitus Rõhitsemine Kõhu paisumine	Pankreatiit*** Aeglustunud mao tühjenemine****		Soole-sulgus†
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivid***	Sapipõiepõletik***		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Nõgestõbi		Naha amüloidoos
Neerude ja kuseteede häired				Äge neeru-puudulikkus Neerukahjustus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha reaktsioonid Asteenia Väsimus	Halb enesetunne		
Uuringud		Lipaasi aktiivsuse suurenemine Amülaasi aktiivsuse suurenemine			

*(Patsientide tähelepanekutel põhinev, vereglükoosi mõõtmistega kontrollimata) hüpoglükeemia 2. tüüpi suhkurtõveta patsientide hulgas, keda raviti Saxenda'ga ja kes muutsid toitumisharjumusi ja suurendasid füüsilist aktiivsust. Lisateavet leiate lõigust „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”.

**Unetus avaldus peamiselt esimese kolme ravikuu jooksul.

***Vt lõik 4.4.

****Kontrolliga II, IIIa ja IIIb faasi kliinilistes uuringutes.

† kõrvaltoime turuletulekujärgsetest teatistest

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia 2. tüüpi suhkurtõveta patsientidel

2. tüüpi suhkurtõveta ülekaalulisi või rasvunud patsiente hõlmavates kliinilistes uuringutes, kus patsiente raviti Saxenda'ga ning patsiendid muutsid toitumisharjumusi ning suurendasid füüsilist aktiivsust, ei täheldatud ühtegi tõsise hüpoglükeemia juhtumit (mille puhul patsient oleks vajanud kõrvalist abi). Hüpoglükeemia episoodidest teatasid 1,6% Saxenda'ga ravitud patsientidest ja 1,1% platseebot saanud patsientidest; veresuhkru sisalduse mõõtmised neid episooide siiski ei kinnitanud. Suurem osa episoodidest olid kergekujulised.

Hüpoglükeemia 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

2. tüüpi suhkurtõvega ülekaalulisi või rasvunud patsiente hõlmavates kliinilistes uuringutes, kus patsiente raviti Saxenda'ga ning patsiendid muutsid toitumisharjumusi ja suurendasid füüsilist aktiivsust, teatas tõsise hüpoglükeemia juhtumitest (mille puhul patsient vajab kõrvalist abi) 0,7% Saxenda'ga ravitud patsientidest, kusjuures ainult need patsiendid, kes said samaaegselt ravi sulfonüüluureaga. Dokumenteeritud sümptomaatilise hüpoglükeemiast teatas 43,6% Saxenda't saanud patsientidest ja 27,3% platseebot saanud patsientidest. Nendest patsientidest, kes ei saanud samal ajal ravi sulfonüüluureaga, teatas dokumenteeritud sümptomaatilistest hüpoglükeemia episoodidest (tingimusteks on plasma glükoosisisaldus $\leq 3,9$ mmol/l koos sümptomitega) 15,7% Saxenda'ga ravitud patsientidest ja 7,6% platseebot saanud patsientidest.

Hüpoglükeemia insuliiniga ravitud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel

2. tüüpi suhkurtõvega ülekaalulisi või rasvunud patsiente hõlmavas kliinilises uuringus, kus patsiente raviti insuliini ja liraglutiidiga 3,0 mg/ööpäevas ning patsiendid muutsid toitumisharjumusi, suurendasid füüsilist aktiivsust ja said kuni 2 suukaudset diabeedivastast ravimit, teatas tõsise hüpoglükeemia juhtumitest (mille puhul patsient vajab kõrvalist abi) 1,5% liraglutiidiga 3,0 mg/ööpäevas ravitud patsientidest. Selles uuringus teatas dokumenteeritud sümptomaatilise hüpoglükeemiast (tingimusteks on plasma glükoosisisaldus $\leq 3,9$ mmol/l koos sümptomitega) 47,2% liraglutiidi 3,0 mg/ööpäevas saanud patsientidest ja 51,8% platseebot saanud patsientidest. Nendest patsientidest, kes samal ajal said ravi sulfonüüluureaga, teatas dokumenteeritud sümptomaatilistest hüpoglükeemia episoodidest 60,9% liraglutiidiga 3,0 mg/ööpäevas ravitud patsientidest ja 60,0% platseebot saanud patsientidest.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Suurem osa seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad ja lühiajalised; suurem osa neist ei tinginud ravi katkestamist. Tavaliselt tekkisid need kõrvaltoimed esimestel ravinädalatel ning kadusid ravi jätkudes mõne päeva või nädala jooksul.

Seedetrakti häired võivad sagedamini esineda ≥ 65 aasta vanustel patsientidel, keda ravitakse Saxenda'ga.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel võib olla Saxenda'ga ravimise ajal rohkem seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid.

Äge neerupuudulikkus

GLP-1 retseptori agonistidega ravitud patsientide hulgas on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekke juhtumitest. Suurem osa neist juhtumitest oli patsientidel, kellel tekkis iivelduse, oksendamise või kõhulahtisuse tõttu hüpovoleemia (vt lõiku 4.4).

Allergilised reaktsioonid

Liraglutiidi turuloleku ajal on teatatud mõnest anafülaktilisest reaktsioonist, mille sümptomiteks olid hüpotensioon, südamepekslemine, düspnoe ja turse. Anafülaktilised reaktsioonid võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud. Anafülaktilise reaktsiooni kahtluse korral tuleb ravi liraglutiidiga lõpetada ja seda ei tohi taas alustada (vt lõik 4.3).

Süstekoha reaktsioonid

Saxenda'ga ravitud patsientide hulgas on teatatud süstekoha reaktsioonidest. Need reaktsioonid olid harilikult kerged ja mööduva iseloomuga ning suurem osa neist kadus ravi jätkamisel.

Tahhükardia

Kliinilistes uuringutes ilmnas tahhükardiat 0,6% Saxenda'ga ravitud patsientidest ja 0,1% platseebot saanud patsientidest. Suurem osa episoodidest olid kergekujulised kuni mõõdukad. Need episoodid ei olnud korduva iseloomuga ning suurem osa neist kadus Saxenda'ga ravi jätkamisel.

Naha amüloidoos

Süstekohas võib tekkida naha amüloidoos (vt lõik 4.2).

Lapsed

Rasvunud noorukitel vanuses 12...17 aastat Saxenda'ga läbi viidud 56 nädalat kestnud kliiniline uuring hõlmas 125 patsienti.

Üldiselt olid ülekaaluliste noorukite kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja tõsidus võrreldavad täiskasvanute populatsiooniga. Oksendamist esines noorukitel 2 korda sagedamini kui täiskasvanutel.

Patsientide protsent, kes teatasid vähemalt ühest kliiniliselt olulise hüpoglükeemia juhtust, oli liraglutiidiga kõrgem (1,6%) kui platseeboga (0,8%). Uuringu ajal ei ilmnunud ühtegi tõsist hüpoglükeemia juhtu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Liraglutiidi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel ajal on teatatud üleannustamisest annustega kuni 72 mg (24-kordne kaalulangetamiseks soovitatav annus). Teatatud kõrvaltoimeteks olid raske iiveldus, rohke oksendamine ja raske hüpoglükeemia.

Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliiniliste nähtude ja sümptomite kohast toetavat ravi. Patsiente tuleb jälgida dehüdratsiooni kliiniliste sümptomite suhtes; samuti tuleb jälgida veresuhkru sisaldust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) analoogid.

ATC-kood: A10BJ02.

Toimemehhanism

Liraglutiid on inimese glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) atsüleeritud analoog, mille aminohappejärjestus on 97% homoloogiline inimese endogeense GLP-1-ga. Liraglutiid seondub GLP-1 retseptoriga (GLP-1R) ja aktiveerib selle.

GLP-1 on söögiisu ja söödava toidu koguse füsioloogiline regulaator, mille täpne toimemehhanism ei ole teada. Loomuuringutes kaasnes liraglutiidi perifeerse manustamisega selle mõju söögiisu reguleerimises osalevatele ajupiirkondadele. Retseptorit GLP-1R aktiveerides suurendas liraglutiid peamisi täiskõhutundesignaale ja vähendas näljatundesignaale, põhjustades seega kehakaalu vähenemist.

GLP-1 retseptoritel on samuti spetsiifilised asukohad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Hiire ateroskleroosi mudelites hoidis liraglutiid ära aterosklerootiliste naastude progresseerumise aordis ja vähendas põletikku naastude piirkonnas ning sellel oli kasulik toime plasma lipiididele. Liraglutiid ei vähendanud naastude suurust juba moodustunud naastudes.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel vähendab liraglutiid kehakaalu peamiselt rasvamassi vähendamise teel, kusjuures vistseraalse rasvamassi suhteline vähenemine on suurem kui subkutaanse rasvamassi vähenemine. Liraglutiid reguleerib söögiisu, suurendades täiskõhu- ja küllastustunnet, vähendades näljatunnet ja söögiisu ning seega vähendades söödavaid toidukoguseid. Liraglutiid ei suurenda platseeboga võrreldes energiakulu.

Liraglutiid stimuleerib insuliini vabastamist ja vähendab glükagooni sekretsiooni glükoosist sõltuval moel, mille tulemuseks on madalam paastuveresuhkru sisaldus ja veresuhkru sisaldus vahetult pärast söömist. Veresuhkru sisaldust vähendav mõju on diabeedi eelse seisundiga ja diabeediga patsientidel tugevam kui normoglükeemilistel patsientidel. Kliinilistest uuringutest nähtub, et liraglutiid võib parandada ja säilitada beetarakkude funktsiooni, mida näitab homöostaasi mudeli hindamine (HOMA-B) ning proinsuliini ja insuliini suhe.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Liraglutiidi efektiivsust ja ohutust kehakaalu langetamisel kombinatsioonis toidu energiasisalduse vähendamisega ja füüsilise aktiivsuse suurendamisega uuriti neljas III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, milles osales kokku 5358 täiskasvanud patsienti.

- **1. uuring (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Kokku 3731 rasvunud ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) või ülekaalulist ($KMI 27 \text{ kg/m}^2$) kaasneva düslipideemiaga ja/või hüpertensiooniga patsienti rühmitati vastavalt diabeedi eelsele seisundile skriinimisfaasis ja KMI algväärtusele ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $< 30 \text{ kg/m}^2$). Kõik 3731 patsienti randomiseeriti 56-nädalaseks raviks ja 2254 skriinimisfaasis diabeedi eelse seisundiga patsienti randomiseeriti 160 nädalaseks raviks. Mõlemale raviperioodile järgnes 12-nädalane ilma ravimita/platseebo vaatlus-järelkontrolli periood. Elustiili muutmine vähendatud energiasisaldusega dieedi ja liikumisnõustamise abil oli taustaraviks kõigile patsientidele.
1. uuringu 56-nädalases rühmas uuriti kehakaalu vähenemist 3731 randomiseeritud patsiendil (2590 patsienti osales uuringus lõpuni).
1. uuringu 160-nädalases rühmas uuriti 2. tüüpi diabeedi algust 2254 randomiseerimisel diabeedi eelses seisundis olnud patsiendil (1128 patsienti osales uuringus lõpuni).
- **2. uuring (SCALE Diabetes - 1922):** 56-nädalane kehakaalu vähenemise uuring, milles osales 846 randomiseeritud ülekaalulist ja rasvunud patsienti (628 patsienti osales uuringus lõpuni). Patsientidel oli ebapiisavalt ravitud 2. tüüpi suhkurtõbi (HbA_{1c} vahemik 7...10%). Uuringueelseks raviks oli kas ainult kontrollitud toitumine ja füüsilise aktiivsuse suurendamine, metformiin, mõni sulfonüüluurea, glitasoon või mõni nende kombinatsioon.
- **3. uuring (SCALE Sleep Apnoea - 3970):** 32-nädalane uneapnoe tõsiduse ja kehakaalu vähenemise uuring, milles osales 359 randomiseeritud rasvunud patsienti. (276 patsienti osales uuringus lõpuni). Patsientidel oli mõõdukas kuni raske obstruktiivne uneapnoe.
- **4. uuring (SCALE Maintenance - 1923):** 56-nädalane kehakaalu säilitamise ja vähendamise uuring, milles osales 422 randomiseeritud rasvunud ja ülekaalulist patsienti. (305 patsienti osales uuringus lõpuni). Patsientidel oli hüpertensioon või düslipideemia ja nad olid eelnevalt tänu madala kalorsusega dieedile kaotanud $\geq 5\%$ kehakaalust.

Kehakaal

Liraglutiidi saanud rasvunud/ülekaaluliste patsientide kehakaal vähenes kõigis uuritud rühmades rohkem kui platseebot saanud patsientidel. Uuringupopulatsioonides oli $\geq 5\%$ ja $> 10\%$ kehakaalu vähenemise saavutanud patsientide osakaal liraglutiidi saanud patsientide hulgas suurem kui platseebot saanud patsientide hulgas (tabelid 4...6). 1. uuringu 160-nädalases rühmas ilmnes kehakaalu vähenemine peamiselt esimesel aastal ja püsis kogu 160 nädala jooksul. 4. uuringus oli ravi alustamise eelselt saavutatud madalama kehakaalu säilitanud patsientide osakaal liraglutiidi saanud patsientide hulgas suurem kui platseebot saanud patsientide hulgas (vastavalt 81,4% ja 48,9%). Täpsemad andmed kehakaalu vähenemise, ravile alluvuse, ajast sõltuvuse ja kehakaalu muutuse kumulatiivse jaotuse (%) kohta uuringutes 1...4 on esitatud tabelites 4...8 ja joonistel 1, 2 ja 3.

Kehakaalu vähenemine pärast 12 nädalat kestnud ravi liraglutiidiga (3,0 mg)

Varajasteks reageerijateks nimetati patsiente, kelle kehakaal vähenes $\geq 5\%$ pärast 12 nädalat liraglutiidi raviannuste kasutamist (4 nädalat annuse suurendamist ja 12 nädalat raviannuseid). 1. uuringus 56-nädalases rühmas vähenes 67,5% patsientide kehakaal 12 nädalaga $\geq 5\%$. 2. uuringus vähenes 50,4% patsientide kehakaal 12 nädalaga $\geq 5\%$. Prognoositakse, et ravi jätkamisel liraglutiidiga väheneb 86,2% varajaste reageerijate kehakaal $\geq 5\%$ ja 51% varajaste reageerijate kehakaal $\geq 10\%$ pärast 1 aasta kestvat ravi. 1 aasta jooksul ravi jätkavate varajaste reageerijate prognoositav keskmine kehakaalu vähenemine on 11,2% uuringu alguses mõõdetud kehakaalust (9,7% meeste puhul ja 11,6% naiste puhul). Nende patsientide hulgas, kelle kehakaal väheneb pärast 12 nädala liraglutiidi raviannuste kasutamisel $< 5\%$, ei saavuta 93,4% 1. aasta lõpuks kehakaalu vähenemist $\geq 10\%$.

Glükeemiliste parameetrite kontroll

Liraglutiidiga ravi parandas oluliselt glükeemilisi parameetreid normoglükeemilistes, diabeedi eelse seisundiga ja 2. tüüpi suhkurtõvega alampopulatsioonides. 1. uuringus 56-nädalases rühmas tekkis liraglutiidiga ravi saanud rühmas 2. tüüpi suhkurtõbi väiksemal osal patsientidest kui platseeborühmas (vastavalt 0,2% ja 1,1%). Diabeedi eelne seisund taandus suuremal osal patsientidest kui platseeborühmas (vastavalt 69,2% ja 32,7%). 1. uuringu 160-nädalase rühma esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 2. tüüpi diabeediga patsientide suhtarv 2. tüüpi diabeedi alguse ajal. 160-ndaks nädalaks oli 3%-l Saxenda'ga ravitud ja 11%-l platseeboga ravitud patsientidest diagnoositud 2. tüüpi diabeet. Hinnanguline 2. tüüpi diabeedi alguse aeg oli 3,0 mg liraglutiidiga ravitud patsientide puhul 2,7 korda pikem (95% usaldusvahemik [1,9; 3,9]), ja riskitiheduste suhe 2. tüüpi diabeedi tekkeks oli 0,2 liraglutiidil võrreldes platseeboga.

Kardiometaboolsed riskitegurid

Liraglutiidiga ravi parandas võrreldes platseeboga oluliselt süstoolset vererõhku ja vööümbermõõtu (tabelid 4, 5 ja 6).

Apnoe/hüпноe indeks (AHI)

Liraglutiidiga ravi vähendas võrreldes platseeboga oluliselt obstruktiivse uneapnoe raskusastet, mis väljendus AHI muutuses uuringu alguses määratud AHI-ga võrreldes (tabel 7).

Tabel 4. 1. uuring. Kehakaalu, glükeemia ja kardiometaboolsete parameetrite muutused 56. nädalaks

	Saxenda (N = 2437)	Platseebo (N = 1225)	Saxenda võrreldes platseeboga		
Kehakaal					
Algväärtus, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Keskmine muutus 56. nädalaks, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Keskmine muutus 56. nädalaks, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
≥ 5% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
> 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glükeemia ja kardiometaboolsed tegurid					
	Algväärtus	Muutus	Algväärtus	Muutus	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Süstoolne vererõhk, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastoolne vererõhk, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Vööümbermõõt, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Täielik analüüside kogum. Kehakaalu, HbA_{1c}, FPG, vererõhu ja vööümbermõõdu algväärtused on keskvväärtused, muutused algväärtuse suhtes 56. nädalaks on hinnangulised keskvväärtused (vähimruutude meetodil arvutatud) ja ravierinevused 56. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. ≥ 5 / > 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarvud on hinnangulised šansside suhted. Puuduvad uuringu alguse järgsed väärtused arvutati kaudselt viimase olemasoleva andmepunkti järgi. * p < 0,05.

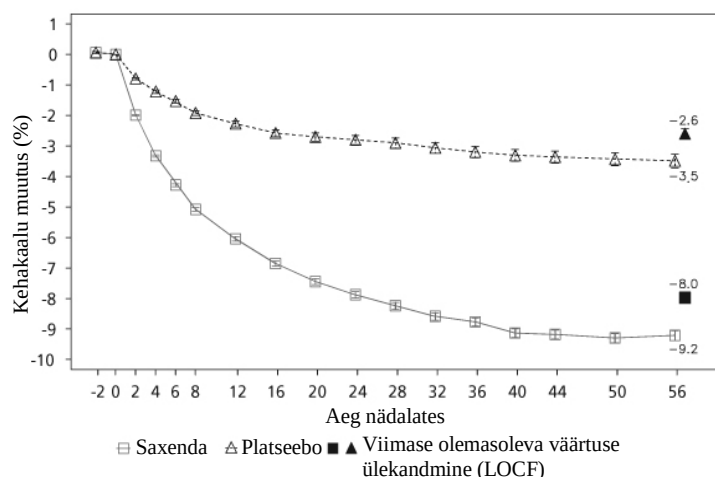
** p < 0,0001. CI = usaldusintervallid. FPG = paastu plasmaglükoos. SD = standardhälve.

Tabel 5. 1. uuring. Kehakaalu, glükeemia ja kardiometaboolsete parameetrite muutused 160. nädalaks

	Saxenda (N=1472)	Platseebo (N=738)	Saxenda võrreldes platseeboga
Kehakaal			
Algväärtus, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
Keskmine muutus 160. nädalaks, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Keskmine muutus 160. nädalaks, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
≥ 5% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 160. nädalal, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
> 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)

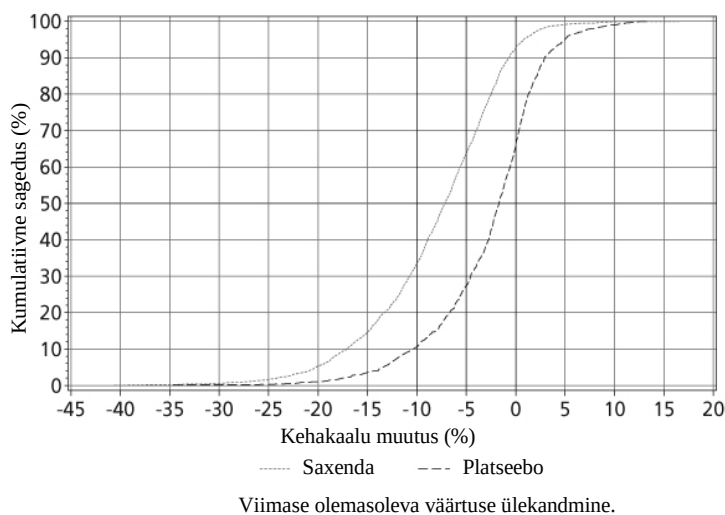
Glükeemia ja kardiometaboolsed tegurid	Algväär- us	Muutus	Algväär- rtus	Muutus	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Süstoolne vererõhk, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastoolne vererõhk, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Vööümbemõõt, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Täielik analüüside kogum. Kehakaalu, HbA_{1c}, FPG, vererõhu ja vööümbemõõdu algväärtused on keskmised väärtused, muutused algväärtuse suhtes 56. nädalaks on hinnangulised keskmised väärtused (vähimruutude meetodil arvatud) ja ravierinevused 160. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. $\geq 5 / > 10\%$ kehakaalust kaotanud patsientide suhtarvud on hinnangulised šansside suhted. Puuduvad uuringu alguse järgsed väärtused arvutati kaudselt viimase olemasoleva andmepunkti järgi. ** $p < 0,0001$. CI = usaldusvahemik. FPG = paastu plasmaglükooos. SD = standardhälve.



Kõigil plaanilistel visiitidel käinud patsientide registreeritud väärtused

Joonis 1. Kehakaalu muutus algväärtuse suhtes (%) aja jooksul 1. uuringus (0...56. nädal)



Joonis 2. Kehakaalu muutuse (%) kumulatiivne jaotus 56 nädalat pärast ravi algust 1. uuringus

Tabel 6. 2. uuring. Kehakaalu, glükeemia ja kardiometaboolsete parameetrite muutused 56. nädalaks

	Saxenda (N = 412)		Platseebo (N = 211)		Saxenda võrreldes platseeboga
Kehakaal					
Algväärtus, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Keskmine muutus 56. nädalaks, % (95% CI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Keskmine muutus 56. nädalaks, kg (95% CI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
≥ 5% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
> 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glükeemia ja kardiometaboolsed tegurid					
	Algväärtus	Muutus	Algväärtus	Muutus	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Süstoolne vererõhk, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastoolne vererõhk, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Vööümbermõõt, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; 2,2)

Täielik analüüside kogum. Kehakaalu, HbA_{1c}, FPG, vererõhu ja vööümbermõõdu algväärtused on keskäärtused, muutused algväärtuse suhtes 56. nädalaks on hinnangulised keskäärtused (vähimruutude meetodil arvatud) ja ravierinevused 56. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. ≥ 5 / > 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarvud on hinnangulised šansside suhted. Puuduvad uuringu alguse järgsed väärtused arutati kaudselt viimase olemasoleva andmepunkti järgi.

* p < 0,05. ** p < 0,0001. CI = usaldusintervallid. FPG = paastu plasmaglükoos. SD = standardhälve.

Tabel 7. 3. uuring. Kehakaalu ja apnoe/hüpnose indeksi muutused 32. nädalaks

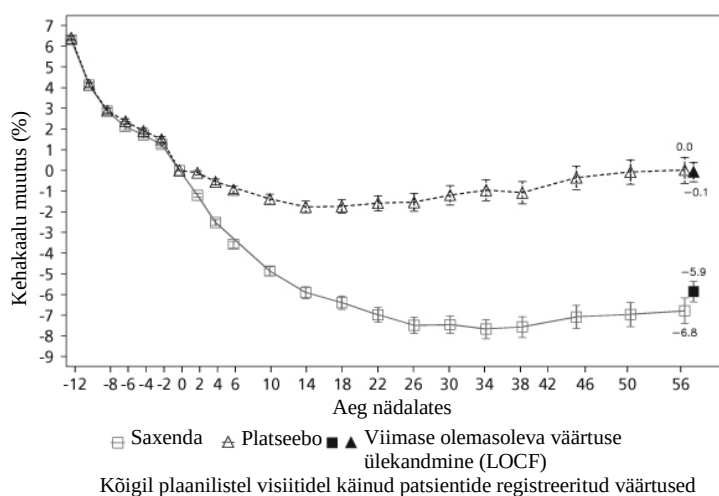
	Saxenda (N = 180)		Platseebo (N = 179)		Saxenda võrreldes platseeboga
Kehakaal					
Algväärtus, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Keskmine muutus 32. nädalaks, % (95% CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Keskmine muutus 32. nädalaks, kg (95% CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
≥ 5% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 32. nädalal, % (95% CI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
> 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 32. nädalal, % (95% CI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Algväär- tus	Muutus	Algväär- tus	Muutus	
Apnoe/hüpnose indeks, episoode tunnis	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Täielik analüüside kogum. Algäärtused on keskäärtused, muutused algäärtuse suhtes 32. nädalaks on hinnangulised keskäärtused (vähimruutude meetodil arvatud) ja ravierinevused 32. nädalaks on hinnangulised ravierinevused (95% CI). ≥ 5 / > 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarvud on hinnangulised šansside suhted. Puuduvad uuringu alguse järgsed väärtused arutati kaudselt viimase olemasoleva andmepunkti järgi. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI = usaldusintervallid. SD = standardhälve.

Tabel 8. 4. uuring. Kehakaalu muutused 56. nädalaks

	Saxenda (N = 207)	Platseebo (N = 206)	Saxenda võrreldes platseeboga
Algväärtus, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Keskmine muutus 56. nädalaks, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Keskmine muutus 56. nädalaks, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
≥ 5% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
> 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Täielik analüüside kogum. Algväärtused on keskvväärtused, muutused algväärtuse suhtes 56. nädalaks on hinnangulised keskvväärtused (vähimruutude meetodil arvutatud) ja ravierinevused 56. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. ≥ 5 / > 10% kehakaalust kaotanud patsientide suhtarvud on hinnangulised šansside suhted. Puuduvad uuringu alguse järgsed väärtused arvutati kaudselt viimase olemasoleva andmepunkti järgi. ** p < 0,0001. CI = usaldusintervallid. SD = standardhälve.



Joonis 3. Kehakaalu muutus (%) randomiseerimisväärtuse (nädal 0) suhtes aja jooksul 4. uuringus

Enne nädalat 0 kasutati patsientide raviks ainult madala kalorsusega dieeti ja füüsilise aktiivsuse suurendamist. Nädalal 0 randomiseeriti patsiendid Saxenda või platseebo ravirühmadesse.

Immunogeensus

Kuna ravim sisaldab potentsiaalselt immunogeensete omadustega proteiine või peptiide võivad patsiendil liraglutiidiga ravi järgselt tekkida liraglutiidivastased antikehad. Kliinilistes uuringutes tekkisid liraglutidi vastu antikehad 2,5%-l liraglutiidiga ravitud patsientidest. Antikehade teket ei ole seostatud liraglutidi efektiivsuse langusega.

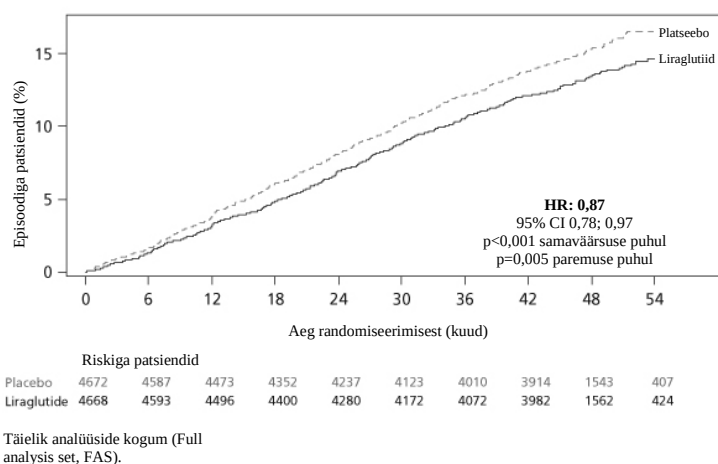
Kardiovaskulaarne hinnang

Olulisi kardiovaskulaarsete sündmuste episoode (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*), millena defineeriti surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkte, surmaga mittelõppenud insulte ja südamesurmi, uuris väline sõltumatute ekspertide rühm. Kõigis Saxenda'ga tehtud pikaajalistes kliinilistes uuringutes esines liraglutiidiga ravitud patsientide hulgas 6 MACE juhtumit ja platseebo saanud patsientide hulgas 10 MACE juhtumit. Liraglutidi ja platseebo ohusuhe ja 95% CI on 0,33 [0,12; 0,90]. III faasi kliinilistes uuringutes täheldati liraglutidi saanud patsientide hulgas südame löögisageduse suurenemist algväärtuse suhtes keskmiselt 2,5 löögi võrra minutis (erinevate uuringute lõikes vahemikus 1,6 kuni 3,6 löögi võrra minutis). Südame löögisagedus saavutas maksimumväärtuse ligikaudu 6. nädala järel. Selle keskmiselt suurenenud südame löögisageduse pikaajalist kliinilist mõju ei ole tuvastatud. Liraglutiidiga ravi lõpetamisel taastus ravieelne südame löögisagedus (vt lõiku 4.4).

Liraglutiidi mõju ja toime hindamise uuringus diabeedi kardiovaskulaarsetele tagajärgedele (LEADER, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) osales 9340 ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti. Nendest suurel enamusel esines kardiovaskulaarne haigus. Patsiendid jaotati juhuslikult kas liraglutiidi rühma ööpäevase annusega kuni 1,8 mg (4668) või platseeborühma (4672), mõlemad rühmad jätkasid samal ajal tavaraviga.

Ravi kestis vahemikus 3,5...5 aastat. Keskmise vanus oli 64 aastat ning keskmine KMI oli 32,5 kg/m². Keskmise HbA_{1c} algväärtus oli 8,7 ning see paranes pärast 3 aastat 1,2% võrra liraglutiidi rühma patsientidel ning 0,8% võrra platseeborühma patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*): kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt, surmaga mittelõppenud insult.

Liraglutiid vähendas märkimisväärselt oluliste kardiovaskulaarsete sündmuste episoodide esinemise määra (esmise tulemusnäitaja episoodid, MACE) võrreldes platseeboga (3,41 võrreldes 3,90 vaadelduna 100 patsiendiaasta kohta vastavalt liraglutiidi ja platseebo rühmas) koos riski vähenemisega 13% võrra, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (vt joonis 4).



Joonis 4. Kaplan-Meieri ajadiagramm esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (MACE) – FAS populatsioon

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Saxenda'ga läbi viidud uuringute tulemused, milles uuritakse Saxenda kasutamist rasvumuse raviks ühe või mitme lastepopulatsiooni alarühmas (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Topeltpimedas uuringus, milles võrreldi Saxenda efektiivsust ja ohutust platseeboga kehakaalu langetamisel 12-aastastel ja vanematel rasvunud noorukitel, oli pärast 56-nädalast ravi Saxenda kehakaalu langetamisel (hinnatud BMI standardhälbe skoorina) platseebost parem (tabel 9). Liraglutiidiga saavutas suurem osa patsientidest kehamassiindeksi vähenemise $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$ kui platseebo puhul, samuti ka keskmise kehamassiindeksi ja kehakaalu suurema languse (tabel 9). Pärast 26-nädalast uuringuvälise ravimi jälgimisperioodi täheldati kehakaalu taastumist liraglutiidi ja platseebo korral (tabel 9).

Tabel 9Uuring 4180: Kehakaalu ja KMI algväärtuse muutused 56. nädalaks ja KMI standardhälbe skoori (SDS) muutused 56. nädalast 82. nädalani

	Saxenda (N=125)	Platseebo (N=126)	Saxenda võrreldes platseeboga
KMI SDS			
Algäärtus, KMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Keskmine muutus 56. nädalaks (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. nädal, KMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Keskmine muutus 56. nädalast 82. nädalani, KMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Kehakaal			
Algäärtus, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Keskmine muutus 56. nädalaks, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Keskmine muutus 56. nädalaks, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
KMI			
Algäärtus, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Keskmine muutus 56. nädalaks, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
≥ 5% KMI'st kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
≥ 10% KMI'st kaotanud patsientide suhtarv 56. nädalal, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Täielik analüüside kogum. KMI SDS'i, kehakaalu ja KMI algväärtused on keskäärtused, muutused algväärtuse suhtes 56. nädalaks on hinnangulised keskäärtused (vähimruutude meetodil arvutatud) ja ravierinevused 56. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. KMI SDS'i 56. nädala algväärtused on keskäärtused, muutused 56. nädalast 82. nädalani on hinnangulised keskäärtused (vähimruutude meetodil arvutatud) ja ravierinevused 82. nädalaks on hinnangulised ravierinevused. Kehamassiindeksi langusega ≥ 5% / ≥ 10% patsientide osakaal esitati hinnanguliste koefitsientide suhtarvudena. Puuduvad tähelepanekud arvutati platseeborühmast, mis tuginesid mitme (x100) võrdluse teisaldamisel statistilise asendamise meetodiga.

*p < 0,01, **p < 0,001. CI = usaldusintervallid. SD = standardhälve.

Vastavalt taluvusele suurendati annust ja säilitati see tasemel 3,0 mg 103 patsiendil (82,4%), suurendati annust ja säilitati see tasemel 2,4 mg 11 patsiendil (8,8%), suurendati annust ja säilitati see tasemel 1,8 mg 4 patsiendil (3,2%), suurendati annust ja säilitati see tasemel 1,2 mg 4 patsiendil (3,2%) ning annust 0,6 mg säilitati 3 patsiendil (2,4%).

Pärast 56-nädalast ravi ei ilmnenu mõju noorukite kasvule ega puberteedi arengule.

Saxenda efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks Prader-Willi sündroomi ja rasvumusega lastel viidi läbi 16-nädalane topeltpime ja 36-nädalane avatud uuring. Uuringusse kaasati 32 patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat (A-osa) ja 24 patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat (B-osa). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 saama Sandexa't või platseebot. Patsiendid kehakaaluga alla 45 kg alustasid annuse suurendamist väiksemast annusest ehk 0,3 mg 0,6 mg asemel ja nende annus suurendati maksimumannuseni 2,4 mg.

Keskmise standardiseeritud KMI erinevus vastavalt ravile 16. nädalal (A-osa: -0,20 versus -0,13, B-osa: -0,50 versus -0,44) ja 52. nädalal (A-osa: -0,31 versus -0,17, B-osa: -0,73 versus -0,67) olid Saxenda ja platseebo puhul sarnased.

Uuringus täiendavaid ohutusprobleeme ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Liraglutiid imendus pärast subkutaanset manustamist aeglaselt, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni ligikaudu 11 tundi pärast annustamist. Rasvunud patsientidele (KMI 30...40 kg/m²) 3 mg liraglutiidi manustamise järgselt oli liraglutiidi keskmiseks stabiilseks kontsentratsiooniks ($AUC_{\tau/24}$) ligikaudu 31 nmol/l. Liraglutiidi plasmakontsentratsioon kasvas proportsionaalselt annusega. Liraglutiidi absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist on umbes 55%.

Jaotumine

Keskmine näiline jaotusruumala pärast subkutaanset manustamist on 20...25 l (ligikaudu 100 kg kaaluva patsiendi puhul). Liraglutiid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 98%).

Biotransformatsioon

24 tunni jooksul pärast radioloogilise märgistusega [³H]-liraglutiidi üksikannuse manustamist tervetele katsealustele oli plasma põhikomponendiks muutumatul kujul liraglutiid. Tuvastati kaks väiksemat plasma metaboliiti ($\leq 9\%$ ja $\leq 5\%$ plasma radioaktiivsest koguekspositsioonist).

Eritumine

Liraglutiid metaboliseeritakse suurte valkudega sarnasel viisil ja peamise elimineerimisteeni ei ole kindlaks tehtud ühtegi konkreetset organit. Uriinist ega roojast ei leitud [³H]-liraglutiidi annuse järel muutumatul kujul liraglutiidi. Ainult väike osa manustatud radioaktiivsusest eritati liraglutiidi metaboliitidena uriini või rooja kaudu (vastavalt 6% ja 5%). Radioaktiivsus eritati uriini ja rooja kaudu peamiselt esimese 6...8 päeva jooksul vastavalt kolme metaboliidina.

Liraglutiidi keskmine kliirens pärast subkutaanset manustamist on umbes 0,9...1,4 l/h eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 13 tundi.

Erirühmad

Eakad

Ülekaaluliste ja rasvunud patsientide (18...82-aastased) populatsiooni andmete farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal ei omanud vanus kliiniliselt olulist mõju liraglutiidi farmakokineetikale. Annuseid ei ole vaja kohandada vanusest sõltuvalt.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal on kehakaalu järgi kohandatud liraglutiidi kliirens naistel 24% madalam kui meestel. Plasmakontsentratsiooni andmete põhjal ei ole annuste kohandamine soost olenevalt vajalik.

Etniline päritolu

Valge- ja mustanahaliste patsientide, asiaatide ja hispaaniakeelsetest kogukondadest pärit ülekaaluliste ja rasvunud patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal ei omanud etniline päritolu kliiniliselt olulist mõju liraglutiidi farmakokineetikale.

Kehakaal

Liraglutiidi plasmakontsentratsioon on seda väiksem, mida suurem on kehakaal ravi alguses. Liraglutiidi päevane annus 3,0 mg tagas piisava plasmakontsentratsioon kehakaalude vahemikus 60...234 kg, mida kliinilistes uuringutes plasmakontsentratsiooni sõltuvuse suhtes hinnati. Liraglutiidi plasmakontsentratsiooni ei hinnatud patsientidel kehakaaluga > 234 kg.

Maksakahjustus

Üksikannuse uuringus (0,75 mg) hinnati liraglutiidi farmakokineetikat erineva maksakahjustuse

astmega patsientidel. Liraglutiidi ekspositsioon vähenes kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel 13...23% võrrelduna tervete patsientidega. Plasmakontsentratsioon oli oluliselt väiksem (44%) raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh skoor > 9).

Neerukahjustus

Üksikannuse uuringus (0,75 mg) oli liraglutiidi plasmakontsentratsioon neerukahjustusega patsientidel vähenenud, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Liraglutiidi plasmakontsentratsioon oli kerge (kreatiniini kliirens CrCl 50...80 ml/min), mõõduka (CrCl 30...50 ml/min) ja raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ning lõppstaadiumis dialüüsi vajava neeruhaigusega patsientidel vastavalt 33%, 14%, 27% ja 26% väiksem.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes hinnati liraglutiidi, 3 mg annuses, farmakokineetilisi omadusi rasvunud noorukitel vanuses 12...17 aastat (134 patsienti, kehakaaluga 62...178 kg). Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) oli liraglutiidi plasmakontsentratsioon sarnane rasvunud täiskasvanute omaga.

Kliinilises farmakoloogilises uuringus hinnati farmakokineetilisi omadusi ka 7...11-aastastel rasvunud lastel (13 patsienti, kehakaaluga 54...87 kg).

Pärast kehakaalu erinevuste kohandamist oli plasmakontsentratsioon 3,0 mg liraglutiidi manustamise järgselt rasvunud 7...11-aastastel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kaks aastat väldanud kantserogeensusuuringutes täheldati rottidel ja hiirtel kilpnäärme C-rakulisi kasvaja, mis ei olnud eluohtlikud. Mittetäheldatavat kahjuliku toime taset (NOAEL, *no observable adverse effect level*) ei ole rottidel täheldatud. Nimetatud kasvaja ei leitud ahvidel, kes said ravi 20 kuu jooksul. Närilistega tehtud uuringutes põhjustab neid leide mittegenotoksiline spetsiifiline glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) retseptorvahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Tõenäosus, et sama kehtib inimeste kohta, on väike, aga seda ei saa täielikult välistada. Ühtegi teist raviga seotud kasvajat ei ole leitud.

Loomuuringud ei näidanud otseselt kahjulikke toimeid viljastumisvõimele, kuid kõige suurema annuse korral veidi kõrgemat varast embrüonaalset suremust. Liraglutiidi manustamine tiinuse keskel põhjustas ema kaalu ja loote kasvu vähenemist koos kaasuvate ebaselgete mõjudega rottide roietele ja muutustega küülikute luustikus. Liraglutiidiga ravi saanud rottide vastsündinute kasv aeglustus ja püsis kõrge annusega katsegrupis aeglasena ka võõrutusjärgsel perioodil. Ei ole teada, kas rotipoegade kasvu aeglustumist põhjustas GLP-1 otsese mõju tõttu vähenenud rotipoegade piimatarbimine või vähenenud kalorsusega toitumise tõttu vähenenud emapiima teke.

Noorloomadel (rotid) põhjustas liraglutiidi kliiniliselt olulise ekspositsiooni korral hilisemat sugulist küpsemist nii isas- kui ka emasloomadel. Need viivitused ei mõjutanud kummagi soo viljakust ja paljunemisvõimet ega emasloomadel tiinuse lõpunikandmist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat

Propüleenglükool

Fenool

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Saxenda'le lisatud ained võivad põhjustada liraglutiidi lagunemist. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast esmast avamist: 1 kuu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida eemal külmutusseadmest.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30 °C või hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida otsik pen-süstli, et kaitsta seda valguse eest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kolvi (bromobutüül) ja lamineeritud kummist sulguriga (bromobutüül/polüisopreen) kolbampull (I tüüpi klaas), mis asub eeltäidetud mitmeannuselises polüpropüleenist, polüatsetaalist, polükarbonaadist ja akrülonitriilbutadieen-stüreenist pen-süstlis.

Üks pen-süstel sisaldab 3 ml lahust ja on mõeldud 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ja 3,0 mg annuste süstimiseks.

Pakendi suurused: 1, 3 või 5 pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust ei tohi kasutada, kui lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.

Saxenda't ei tohi kasutada, kui see on olnud külmunud.

Pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks ühekordsete nõeltega NovoTwist või NovoFine, mille pikkus on kuni 8 mm ja paksus kuni 32G.

Pakend ei sisalda nõelu.

Patsiendile tuleb soovitada süstla nõel pärast iga süsti ära visata ja hoida pen-süstlit ilma nõelata. See hoiab ära saastumise, nakatumise ja lekke. Lisaks tagab see täpse annustamise.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/992/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Taani

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Taani

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti, kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saxenda 6 mg/ml süstelahus pen-süstlis
liraglutidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 6 mg liraglutiidi. Üks pen-süstel sisaldab 18 mg liraglutiidi

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, propüleenglükool, fenool,
vesinikkloriidhape/naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel
3 pen-süstlit
5 pen-süstlit

Üks pen-süstel sisaldab 3 ml lahust ja on mõeldud 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ja 3,0 mg annuste süstimiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks ühekordsete nõeltega NovoFine või NovoTwist

Pakend ei sisalda nõelu

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke pen-süstel ilma nõelata
Ainult individuaalseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP/

Hävitage pen-süstel 1 kuu pärast esmakordset kasutamist

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Pärast esmakordset kasutamist hoida pen-süstlit temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis

Hoida otsik pen-süstil, et kaitsta seda valguse eest

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/992/001 1x3 ml

EU/1/15/992/002 3x3 ml

EU/1/15/992/003 5x3 ml

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Saxenda

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Saxenda 6 mg/ml süstevedelik
liraglutidum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP/

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

Novo Nordisk A/S

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Saxenda 6 mg/ml süstelahus pen-süstlis liraglutiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Saxenda ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Saxenda kasutamist
3. Kuidas Saxenda't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Saxenda't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Saxenda ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Saxenda

Saxenda on kehakaalu vähendav ravim, mis sisaldab toimeainena liraglutiidi. See toimeaine sarnaneb looduslikule hormoonile glükakoonilaadne peptiid 1 (GLP-1), mis vabaneb pärast söömist soolestikust. Saxenda toimib ajus söögiisu kontrollivatele retseptoritele, tugevdades täiskõhutunnet ja vähendades näljatunnet. See võib aidata teil vähem süüa ja kehakaalu vähendada.

Milleks Saxenda't kasutatakse

Saxenda't kasutatakse kehakaalu vähendamiseks kombinatsioonis dieedi ja füüsilise aktiivsuse suurendamisega vähemalt 18-aastastel täiskasvanutel, kelle

- KMI on 30 kg/m² või suurem (rasvumine) või
- KMI on 27 kg/m² kuni 30 kg/m² (ülekaal) ning kellel on kaaluga seotud terviseprobleemid (nagu näiteks diabeet, kõrge vererõhk, vere ebanormaalne lipiididesisaldus või uneaegsed hingamisprobleemid, mida nimetatakse obstruktiivseks uneapnoeks).

KMI (kehamassiindeks) näitab teie kehakaalu ja pikkuse suhet.

Saxenda kasutamist tuleks jätkata ainult siis, kui olete 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/ööpäevas ja kaotanud seejuures vähemalt 5% oma algsest kehakaalust (vt lõik 3). Enne jätkamist pidage nõu oma arstiga.

Saxenda't võib kasutada täiendava ravina kombinatsioonis dieedi ja füüsilise aktiivsuse suurendamisega noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel on:

- rasvumine (diagnoositud arsti poolt)
- kehakaal üle 60 kg.

Saxenda kasutamist tuleb jätkata ainult siis, kui olete 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/ööpäevas või maksimaalseid talutavaid annuseid ja kaotanud vähemalt 4% oma KMI-st (vt lõik 3). Enne jätkamist pidage nõu oma arstiga.

Dieet ja füüsiline aktiivsus

Arst annab teile soovitusi toitumisharjumuste muutmiseks ja füüsilise aktiivsuse suurendamiseks. Järgige neid soovitusi Saxenda kasutamise ajal.

2. Mida on vaja teada enne Saxenda kasutamist

Saxenda't ei tohi kasutada

- kui olete liraglutidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Saxenda kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Saxenda kasutamine raske südamepuudulikkuse korral ei ole soovitatav.

75-aastaste ja vanemate patsientide ravimise kogemus selle ravimiga on väike. See ravim ei ole soovitatav, kui olete 75-aastane või vanem.

Selle ravimi kasutamise kogemused neeruprobleemidega patsientidel on vähesed. Konsulteerige arstiga, kui teil on neeruhaigus või teile tehakse dialüüsi.

Selle ravimi kasutamise kogemused maksaprobleemidega patsientidel on vähesed. Kui teil on maksaprobleemid, pidage oma arstiga nõu.

Selle ravimi kasutamist ei soovitata tõsise mao või soolteprobleemi korral, mille tulemusena mao tühjenemine on aeglustunud (gastroparees) või põletikulise soolehaigusega patsientidele.

Kui teate, et teile on kavas teha operatsioon üldanesteesias (unetaoline seisund operatsiooni ajal), teatage oma arstile, et võtate Saxenda't.

Diabeetikud

Kui põete diabeeti, ärge kasutage Saxenda't insuliini asendajana.

Kõhunäärme põletik

Kui põete või olete põdenud mõnda kõhunäärmehaigust, pidage oma arstiga nõu.

Sapipõie põletik ja sapikivid

Kehakaalu kiire vähenemine võib suurendada sapikivide tekke riski ja sellest tulenevalt sapipõie põletiku tekke riski. Lõpetage kohe Saxenda kasutamine ja pidage nõu oma arstiga, kui tunnete tugevat valu ülakõhus, eriti paremal pool ribide all. Vt lõik 4.

Kilpnäärme haigused

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kilpnäärme haigus sh kilpnäärme sõlmed või suurenemine.

Südame löögisagedus

Kui teil tekib Saxenda kasutamise ajal südamepekslemine (südamelöögid on häirivalt tuntavad) või kui tunnete, et puhkeolekus lööb süda tavatult kiiresti, pidage nõu oma arstiga.

Vedelikukaotus ja vedelikupuudus

Saxenda kasutamise alguses võite kaotada kehavedelikke või teil võib tekkida vedelikupuudus. Põhjuseks võib olla iiveldus, oksendamine ja/või kõhulahtisus. On oluline vältida vedelikupuudust, juues piisavalt vedelikke. Kui teil on küsimusi või muresid, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Vt lõik 4.

Lapsed ja noorukid

Saxenda ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 12 aastat ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Saxenda

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile või apteekrile, kui

- kasutate diabeediravimeid, mida kutsutakse sulfonüüluurea preparaatideks (näiteks glimepiriidi või glibenklamiidi) või insuliini – nende ravimite kasutamine koos Saxenda'ga võib põhjustada ohtlikult madalat veresuhkru taset (hüpoglükeemiat). Teie arst võib muuta teie diabeediravimi annust, et vältida veresuhkru taseme liigset langemist. Madala veresuhkru taseme tunnused leiate lõigust 4. Kui te kohandate oma insuliini annust, võib teie arst soovitada teil sagedamini mõõta oma veresuhkrut.
- kui võtate suukaudselt varfariini või muid vere hüübimist takistavaid ravimeid (antikoagulante). Vajalik võib olla sagedasem vereanalüüs vere hüübimisvõime määramiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ärge kasutage Saxenda't, sest ei ole teada, kas Saxenda mõjutab loodet raseduse ajal.

Ärge imetage Saxenda kasutamise ajal, sest ei ole teada, kas Saxenda eritub rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei avalda Saxenda mõju teie võimele autot juhtida ja masinatega töötada.

Mõni patsient võib Saxenda't kasutades kogeda pearingust peamiselt ravi esimese 3 kuu jooksul (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“). Pearingluse korral olge eriti ettevaatlik autojuhtimise või masinatega töötamise ajal. Kui soovite täiendavat teavet, pidage nõu oma arstiga.

Oluline teave mõnede Saxenda koostisosade kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, s.t. põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Saxenda't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst annab teile soovitusi toitumisharjumuste muutmiseks ja füüsilise aktiivsuse suurendamiseks. Järgige neid soovitusi Saxenda kasutamise ajal.

Kui suur annus süstida

Täiskasvanud

Ravi alguses on annus väike, kuid seda suurendatakse järk-järgult esimese viie ravinädala jooksul.

- Kui alustate Saxenda kasutamist, on algannus 0,6 mg üks kord ööpäevas vähemalt ühe nädala jooksul.
- Arst juhendab teid oma annust iga nädal 0,6 mg võrra järk-järgult suurendama, kuni saavutate soovitatava annuse 3,0 mg üks kord ööpäevas.

Teie arst ütleb teile, kui palju Saxenda't igal nädalal süstida. Tavaliselt langevad arsti soovitused kokku alloleva tabeliga.

Nädal	Süstitav annus
1. nädal	0,6 mg üks kord ööpäevas
2. nädal	1,2 mg üks kord ööpäevas
3. nädal	1,8 mg üks kord ööpäevas
4. nädal	2,4 mg üks kord ööpäevas
5. nädal ja järgnevad nädalad	3,0 mg üks kord ööpäevas

Kui olete 5. ravinädalaks saavutanud soovitatava annuse 3,0 mg, jätkake selle annusega kuni ravikuuri lõpuni. Ärge annust rohkem suurendage.

Arst hindab teie ravi edenemist korrapäraselt.

Noorukid (≥ 12 aastat)

Noorukitel vanuses 12...17 aastat kasutatakse annuse suurendamiseks samasugust kava nagu täiskasvanute puhul (vt ülaltoodud tabelit täiskasvanute kohta). Annust tuleb suurendada tasemele 3,0 mg (säilitusannus) või maksimaalse talutava annuseni. Üle 3,0 mg ööpäevaseid annuseid ei soovitata.

Kuidas ja millal Saxenda't kasutada

- Kui kasutate pen-süstlit esimest korda, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda kasutada.
- Võite Saxenda't süstida suvalisel kellaajal, söögiga/joogiga või ilma söögiga/joogita.
- Süstige Saxenda't iga päev ligikaudu samal kellaajal – valige endale sobivaim kellaeg.

Kuhu süstida

Saxenda't süstitakse naha alla (subkutaanne süst).

- Parimad kohad süstimiseks on kõht, reite esiküljed või õlavarred.
- Muutke iga päev kohta, kuhu süstite, et vähendada nahaaluste muhkude tekke riski.
- Ärge süstige veeni ega lihasesse.

Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud käesoleva infolehe pöördel.

Diabeetikud

Kui teil on diabeet, rääkige sellest oma arstile. Teie arst võib muuta teie diabeediravimite annuseid, et vältida veresuhkru taseme liigset langemist.

- Ärge segage Saxenda't teiste süstitavate ravimitega (nt insuliinidega).
- Ärge kasutage Saxenda't koos teiste GLP-1 retseptori agoniste (nt eksenatiid või liksisenatiid) sisaldavate ravimitega.

Kui te kasutate Saxenda't rohkem, kui ette nähtud

Kui kasutate Saxenda't rohkem, kui ette nähtud, pidage kohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke ravimi pakend kaasa. Te võite vajada meditsiinilist abi. Teil võivad tekkida järgmised sümptomid:

- iiveldus;
- oksendamine;
- madal veresuhkur (hüpoglükeemia). Palun vaadake lõigust „Sagedased kõrvaltoimed“, millised on madala veresuhkru sümptomid.

Kui te unustate Saxenda't kasutada

- Kui te unustate ühe annuse ja teile meenub see 12 tunni jooksul pärast tavapärasest süstimisajast, süstige see kohe, kui see teile meenub.
- Kui aga Saxenda viimasest kasutamisest on möödunud rohkem kui 12 tundi, jätke hilinenud annus vahele ning süstige järgmine annus järgmisel päeval tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust ega suurendage annust järgmisel päeval, kui see jäi eelmisel päeval võtmata.

Kui te lõpetate Saxenda kasutamise

Ärge lõpetage Saxenda kasutamist arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Harva on teatatud tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaktilise reaktsiooni) esinemisest Saxenda't kasutavate patsientide hulgas. Kui teil tekivad sellised sümptomid nagu hingamisprobleemid, kurgu ja näo turse ja südame löögisageduse suurenemine, pöörduge kohe oma arsti poole.

Aeg-ajalt on teatatud kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) esinemisest Saxenda't kasutavate patsientide hulgas. Pankreatiit on raske, potentsiaalselt eluohtlik haigusseisund.

Lõpetage Saxenda kasutamine ning pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda loetletud tõsist kõrvaltoimet:

- püsiv tugev kõhuvalu, mis võib kiirata selja piirkonda, ning iiveldus ja oksendamine võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) sümptomiteks.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage: võivad avalduda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, peavalu – need mööduvad tavaliselt paari päeva või nädalaga;

Sage: võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st

- mao- ja soolestikuprobleemid, näiteks seedehäire (düspepsia), mao limaskesta põletik (gastriit), ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, kõrvetised, puhitustunne, kõhugaasid, röhitsemine ja suu kuivus;
- nõrkus- või väsimustunne;
- maitsetaju muutused;
- pearinglus;
- uinumisraskused (unetus). See esineb tavaliselt esimese 3 ravikuu jooksul;
- sapikivid;
- lööve;
- süstekoha reaktsioonid (nagu muljumisjäljed, valu, ärritus, sügelemine ja lööve);
- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia). Madala veresuhkru taseme sümptomid võivad ilmned ootamatult ja nende hulka võivad kuuluda: külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, südamepekslemine, iiveldus, tugev nälgitunne, nägemismuutused, unisus, nõrkus, närvilisus, ärevus, segasustunne, keskendumisraskused, värin (treemor). Arst õpetab teile madala veresuhkru taseme tõstmise viise ja annab teile juhised olukorraks, kui peaksite täheldama neid sümptomeid;
- pankrease ensüümide, nagu lipaas ja amülaas, taseme tõus.

Aeg-ajalt: võivad ilmned kuni ühel inimesel 100-st

- vedelikukaotus (vedelikupuudus). Selle tekkimise tõenäosus on suurem ravi alguses ning võib olla põhjustatud oksendamisest, iiveldusest ja kõhulahtisusest;
- aeglustunud mao tühjenemine;
- sapipõiepõletik;
- allergilised reaktsioonid, muu hulgas nahalööve;
- üldine halb enesetunne;
- kiirenenud pulss.

Harv: võivad avalduda kuni ühel inimesel 1000-st

- neerufunktsiooni halvenemine;
- äge neerupuudulikkus. Sümptomiteks võivad muu hulgas olla vähenenud uriinikogus, metallimaitse suus ja kergestitekkivad muljumisjäljed.

Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- soolesulgus. Tugevalt väljendunud kõhukinnisus, millele lisaks esinevad sümptomid, nagu kõhuvalu, puhitus, oksendamine jne.
- nahaaluseid muhke võib põhjustada amüloidvalgu kuhjumine (naha amüloidoos; esinemissagedus teadmata).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Saxenda't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Saxenda't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pensüstli etiketil ja karbil täheühendi EXP järel. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Enne avamist:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmutusseadmest.

Pärast esmast avamist:

Te võite pen-süstlit säilitada kuni 1 kuu, hoides seda temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida eemal külmutusseadmest.

Kui te pen-süstlit ei kasuta, hoidke otsik pensüstlil, et kaitsta seda valguse eest.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Saxenda sisaldab

- Toimeaine on liraglutiid. 1 ml süstelahust sisaldab 6 mg liraglutiidi. Üks pen-süstel sisaldab 18 mg liraglutiidi.
- Teised koostisained on dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, propüleenglükool, fenool, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi.

Kuidas Saxenda välja näeb ja pakendi sisu

Saxenda on selge ja värvitu või peaaegu värvitu süstelahus pen-süstlis. Üks pen-süstel sisaldab 3 ml lahust ja on mõeldud 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ja 3,0 mg annuste süstimiseks.

Saxenda on saadaval erineva suurusega pakendites, mis sisaldavad 1, 3 või 5 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Nõelad ei kuulu pakendisse.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Saxenda 6 mg/ml süstelahuse pen-süstli kasutusjuhised

Enne Saxenda pen-süstli kasutamist **lugege neid juhiseid hoolikalt.**

Ärge kasutage pen-süstlit ilma arstilt või meditsiiniõelt saadud **korraliku väljaõppeta.**

Alustage pen-süstli kontrollimisega **veendumaks, et see sisaldab ravimit Saxenda 6 mg/ml**, ja seejärel vaadake allolevaid jooniseid, et pen-süstli ja nõela eri osi tundma õppida.

Kui olete pime või vaegnägija ning te ei ole võimeline pen-süstlil olevat annuse loendurit lugema, siis ärge kasutage seda pen-süstlit ilma kõrvalise abita. Küsige abi hea nägemisega isikult, keda on Saxenda pen-süstli kasutamise osas koolitatud.

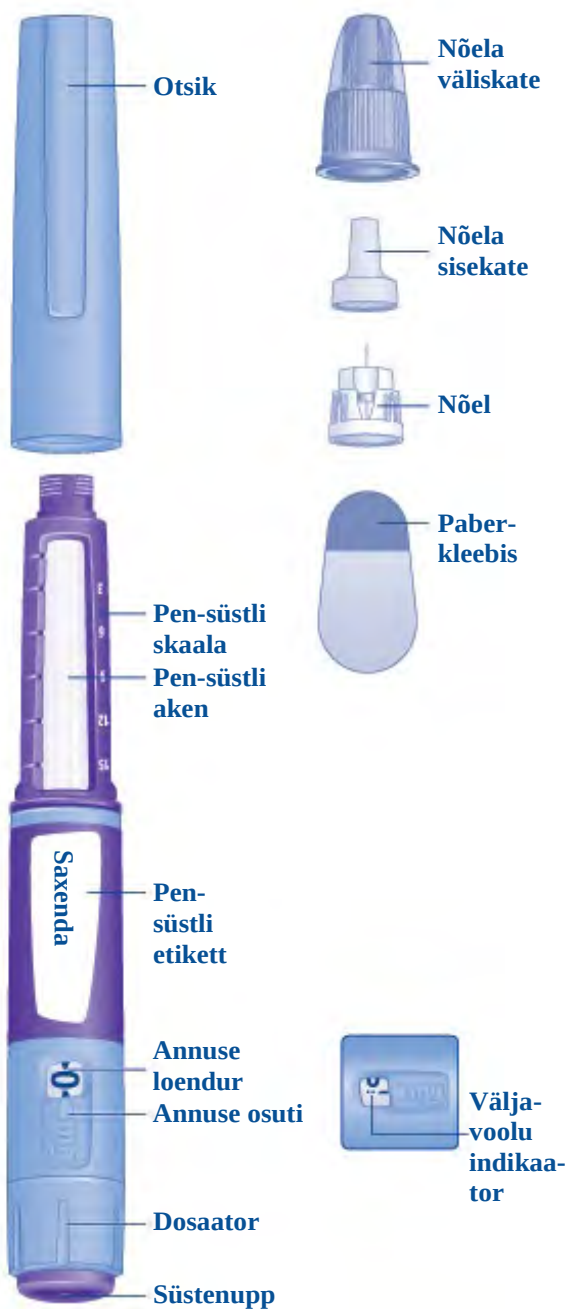
Teie eeltäidetud pen-süstel on erineva suurusega annuste valimise võimalusega süstevahend. See sisaldab 18 mg liraglutiidi ning võimaldab süstida annuseid 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ja 3,0 mg. Teie pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks ühekordsete nõeltega NovoFine või NovoTwist pikkusega kuni 8 mm ja paksusega kuni 32 G.

Pakend ei sisalda nõelu.

Oluline teave

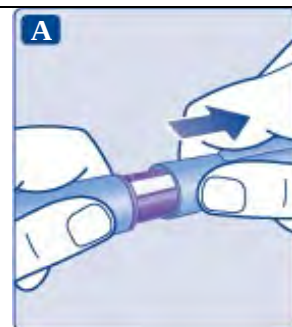
Pöörake neile märkustele erilist tähelepanu, kuna need on olulised pen-süstli ohutuks kasutamiseks.

Saxenda pen-süstel ja nõel (näide)

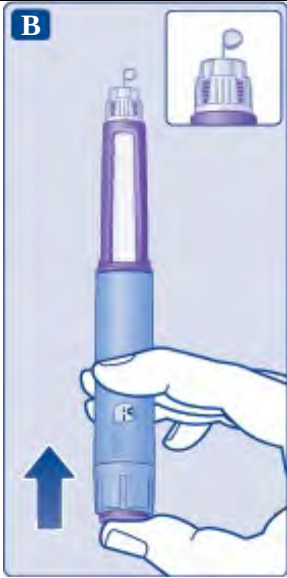
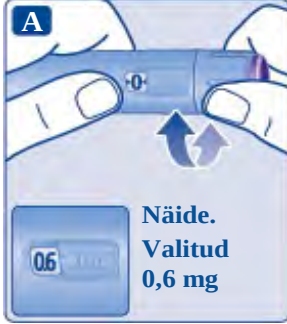


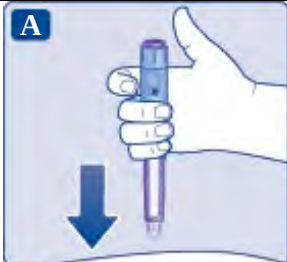
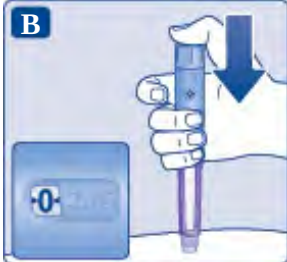
1. Valmistage ette uue nõelaga pen-süstel

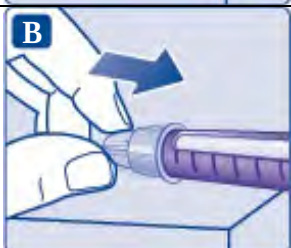
- **Kontrollige pen-süstlil olevat nime ja värvilist etiketti** veendumaks, et see sisaldab Saxenda't. See on eriti oluline, kui kasutate enam kui ühte tüüpi süsteravimit. Vale ravimi manustamine võib teie tervist kahjustada.
- **Eemaldage otsik.**



• Veenduge, et lahus pen-süstlis oleks selge ja värvitu. Vaadake läbi pen-süstli akna. Kui lahus tundub hägune, ärge pen-süstlit kasutage.	
• Võtke uus nõel ja rebige paberkleebis ära.	
Veenduge, et nõel on õigesti kinnitatud. • Lükake nõel otse pen-süstli otsa. • Keerake, kuni see on tugevalt kinnitunud.	
Nõel on kaetud kahe kattega. Peate eemaldama mõlemad katted. Kui unustate katted eemaldamata, ei süsti te lahust üldse. • Tõmmake ära nõela väliskate ja hoidke see alles. Vajate seda pärast süstimist, et nõela ohutult pen-süstlilt eemaldada.	
• Tõmmake ära nõela sisekate ja visake see ära. Kui üritate seda tagasi asetada, võite end nõelaga kogemata torgata. Nõela otsa võib ilmuda lahusetilk. See on normaalne, aga väljavoolu tuleb uue pen-süstli esmakordsel kasutamisel ikkagi kontrollida. Ärge kinnitage pen-süstlile uut nõela enne, kui olete valmis süsti tegema. ⚠ Kasutage igaks süsteks alati uut nõela. See aitab vältida nõelte ummistumist, saastumist, nakkusi ja ebatäpseid annuseid. ⚠ Ärge kunagi kasutage paindunud või kahjustunud nõela.	
2. Kontrollige väljavoolu iga uue pen-süstliga • Kui teie pen-süstel on juba kasutusel, siis lugege edasi punkti 3 „Annuse valimine“. Kontrollige väljavoolu ainult enne esmakordset süstimist uue pen-süstliga. • Keerake dosaator väljavoolu indikaatori sümbolini (), mis on kohe pärast numbrit „0“. Veenduge, et väljavoolu indikaatori sümbol oleks annuse osutiga samal joonel.	

Hoidke pen-süstlit nii, et nõel oleks suunatud üles. Hoidke süstenuppu all, kuni annuse loendur jõuab tagasi väärtuseni 0. Number 0 peab olema annuse osutiga kohakuti. Nõela otsa peab ilmuma lahusetilk. Nõela otsa võib jääda väike tilk, kuid seda ei süstita. Kui tilka ei ilmu, korrake punkti 2 „Kontrollige väljavoolu iga uue pen-süstliga” kuni 6 korda. Kui tilka endiselt ei ilmu, vahetage nõel välja ja korrake punkti 2 „Kontrollige väljavoolu iga uue pen-süstliga” veel kord. Kui tilka ikka ei ilmu, visake pen-süstel ära ja kasutage uut. △ Kui kasutate uut pen-süstlit esmakordselt, veenduge alati, et nõela otsa ilmub tilk. Nii veendute, et lahus voolab. Kui tilka ei ilmu, ei süsti te ravimit üldse, isegi kui annuse loendur liigub. See võib tähendada, et nõel on ummistunud või kahjustatud. Kui te ei kontrolli väljavoolu enne esimest süstet iga uue pen-süstliga, ei pruugi te süstida ettenähtud annust ja Saxenda mõju ei pruugi olla ootuspärane.	
3. Valige annus Keerake dosaatorit, kuni annuse loendur näitab vajalikku annust (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg või 3,0 mg). Kui valite vale annuse, võite annuse korrigeerimiseks dosaatorit edasi või tagasi keerata. Pen-süstliga saab annuseks valida maksimaalselt 3,0 mg. Dosaator muudab annuse suurust. Ainult annuse loendur ja annuse osuti näitavad, mitme mg-se annuse te olete valinud. Annuseks saate valida kuni 3,0 mg. Kui teie pen-süstel sisaldab vähem kui 3,0 mg, peatub annuse loendur enne väärtuse 3,0 ilmumist. Dosaatori klõpsatused kõlavad erinevalt nii edasi, tagasi kui ka üle allesjäänud mg arvu keerates. Ärge loendage pen-süstli klõpsatusi. △ Enne ravimi süstimist vaadake alati annuse loendurit ja annuse osutit nägemaks, mitu mg olete valinud. Ärge loendage pen-süstli klõpsatusi. Ärge kasutage pen-süstli skaalat. See näitab ainult ligikaudselt, kui palju lahust pen-süstlisse jäänud on. Dosaatoriga võib ainult valida annuseid 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg või 3,0 mg. Valitud annusele vastav arv peab õige annuse tagamiseks olema annuse osutiga täpselt ühel joonel.	
Kui palju lahust on alles? Pen-süstli skaala näitab teile ligikaudu, kui palju lahust pen-süstlisse jäänud on.	

• Et näha täpselt, kui palju lahust on alles, kasutage annuse loendurit: keerake dosaatorit, kuni annuse loendur peatub. Kui see näitab arvu 3.0, on pen-süstlisse jäänud vähemalt 3,0 mg. Kui annuse loendur peatub enne 3,0 mg, ei ole täisannuseks enam piisavalt lahust. Kui vajate rohkem ravimit, kui pen-süstlisse jäänud on Täisannuse saamiseks võite kombineerida osalised annused vanast pen-süstlist ja uuest pen-süstlist ainult juhul, kui teie arst või meditsiiniõde on teid selleks juhendanud või seda soovitanud. Kavandage annused vastavalt oma arsti või meditsiiniõe juhiste kasutades kalkulaatorit. ⚠ Olge väga hoolikas, et õigesti arvutada. Kui te ei ole päris kindel, kuidas kahte pen-süstlit kombineerides õige annust süstida, valige õige annus uuel pen-süstlil ning süstige see ainult uut pen-süstlit kasutades.	
4. Süstige annus • Sisestage nõel nahka nii, nagu arst või meditsiiniõde teile näidanud on. • Veenduge, et näeksite annuse loendurit. Ärge katke annuse loendurit sõrmedega. See võib süstimise katkestada.	
• Vajutage ja hoidke süste-nuppu all. Jälgige, kuidas annuse loendur naaseb väärtuseni 0. Number 0 peab olema annuse osutiga kohakuti. Seejärel võite kuulda või tunda klõpsatust. • Jätkake annusenupu allhoidmist, hoides samal ajal nõela naha sees.	
• Hoides annusenuppu all, loendage aeglaselt kuueni. • Kui nõel eemaldada varem, võite näha nõelaotsast tulevat lahuseniret. Sel juhul ei saa te täielikku annust.	
• Tõmmake nõel nahast välja. Nüüd võite vabastada annusenupu. Kui süstekohale tekib verd, vajutage sellele õrnalt. Ärge piirkonda hõõruge. Pärast süstimist võib nõela otsa ilmuda lahusetilk. See on normaalne ega mõjuta äsja süstitud annust. ⚠ Jälgige alati annuse loendurit, et teada, mitu mg süstite. Hoidke süste-nuppu all, kuni annuse loendur jõuab väärtuseni 0. Kuidas tunda ära ummistunud või kahjustatud nõel? • Kui pärast korduvat süstenupu vajutamist ei jõua annuse loendur nulli (0), võisite kasutada ummistunud või kahjustatud nõela. • Sellisel juhul ei saanud te ravimit üldse, kuigi annuse loendur on nihkunud võrreldes määratud algannuse väärtusega.	

Mida teha ummistunud nõelaga? Vaetage nõel, nagu on kirjeldatud punktis 5 „Pärast süstimist” ja korrake kõiki toiminguid alates punktist 1 „Valmistage ette uue nõelaga pen-süstel”. Veenduge, et valite kogu vajaliku annuse. Ärge kunagi puudutage annuse loendurit süstimise ajal. See võib süstimise katkestada.	
5. Pärast süstimist • Visake nõel pärast iga süstimist alati ära, et tagada süstimise mugavus ja vältida nõelte ummistumist. Kui nõel on ummistunud, ei süsti te ravimit üldse. • Viige tasasel pinnal nõelaots nõela väliskattesse ilma nõela või nõela väliskatet puudutamata.	
• Kui nõel on kaetud, lükake nõela väliskate ettevaatlikult nõelale peale. • Keerake nõel lahti ja visake ettevaatlikult ära vastavalt teie arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste või kohalikele eeskirjadele.	
• Lahuse valguse eest kaitsmiseks asetage otsik pen-süstlile pärast iga kasutuskorda tagasi peale. Kui pen-süstel on tühi, visake see ära ilma selle külge jäetud nõelata vastavalt teie arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste või kohalikele eeskirjadele. ⚠ Ärge kunagi üritage nõela sisekatet nõelale tagasi panna. Võite end nõelaga torgata. ⚠ Eemaldage nõel pärast iga süstimist alati pen-süstilt. See võib aidata vältida nõelade ummistumist, saastumist, nakkusi, ravimi lekkimist ja ebatäpseid annuseid.	
⚠ Täiendav oluline teave • Hoidke pen-süstel ja nõelad teiste inimeste, eriti laste nägemis- ja käeulatuses eemal. • Ärge kunagi jagage oma pen-süstlit või nõelu teiste inimestega. • Hooldajad peavad olema kasutatud nõelte käsitlemisel väga ettevaatlikud, et vältida vigastusi ja ristnakatumist. • Muutke iga päev kohta, kuhu süstite, et vähendada nahaaluste muhkude tekke riski.	
Pen-süstli hooldamine • Ärge jätke pen-süstlit autosse või mujale, kus võib minna liiga kuumaks või külmaks. • Saxenda't ei tohi süstida, kui see on olnud külmunud. Sel juhul ei pruugi ravim ettenähtud mõju avaldada. • Ärge laske pen-süstlil kokku puutuda tolmu, mustuse ega vedelikega. • Ärge pen-süstlit peske, leotage ega määrige. Seda võib puhastada leebetoimelise pesuvahendi ja niiske lapiga. • Ärge pillake pen-süstlit maha ega lööge kõvade pindade vastu. Mahapillamisel või kahtluse korral kinnitage uus nõel ja kontrollige enne süstimist väljavoolu	

• Ärge üritage pen-süstlit uuesti täita. Pärast tühjenemist tuleb see ära visata. • Ärge üritage pen-süstlit remontida ega seda osadeks lahti võtta.	
---	--

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet liraglutiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärinevaid andmeid naha amüloidoosi kohta, sealhulgas mõned ajalise seosega juhud, positiivse biopsia juhud, ning võttes arvesse toimetehhanismi usutavust, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee liraglutiidi kasutamise ja naha amüloidoosi põhjuslikku seost vähemalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et liraglutiidi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Liraglutiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et liraglutiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.