

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saxenda® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 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

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

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipös) oder
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (übergewichtig), 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 1). Wird die Dosissteigerung auf die nächste Dosisstufe in zwei aufeinanderfolgenden Wochen nicht getragen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Tabelle 1 Dosiseskaltionsschema

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

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 $\geq 30 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxenda® wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$), 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxenda® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Derzeitig vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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.

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 Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 endokrino-logischer 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.

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 Wechsel-

wirkungen mit anderen Wirkstoffen in Bezug auf Cytochrom P450 (CYP) und die Plasmaproteinbindung.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter 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_{0-300 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.

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, an denen 5.813 adipöse oder übergewichtige Patienten teilnahmen, die mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung aufwiesen, beurteilt. Insgesamt

samt waren gastrointestinale Nebenwirkungen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (67,9%) (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind 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). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Siehe Tabelle 2.

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 Plasmaglukosewert 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 Plasmaglukosewert 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 meis-

Tabelle 2 Gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie*	Dehydrierung	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit**		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Geschmacksstörung		
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Durchfall Obstipation	Mundtrockenheit Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit Oberbauchschmerzen Flatulenz Aufstoßen Abdominelles Spannungsgefühl	Pankreatitis*** Verzögerte Magenentleerung****	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis***	Cholezystitis***	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Akutes Nierenversagen Beeinträchtigung der Nierenfunktion
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.

ten 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.

Kinder und Jugendliche

Saxenda® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den zwei bis jetzt abgeschlossenen Dosisesskalationsstudien.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 Aminosäuresequenz-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 Nahrungverzehr 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-Stu-

dien untersucht, an denen insgesamt 5.358 Patienten teilnahmen.

- **Studie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Insgesamt wurden 3.731 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) 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 $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ und $> 10\%$ als mit Placebo (Tabellen 3–5). 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 3–7 und den Abbildungen 1, 2 und 3 dargestellt.

Siehe auf den Seiten 5–8.

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 $\geq 5\%$ erzielten. Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 erzielten 67,5 % eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ nach 12 Wochen. In Studie 2 erzielten 50,4 % eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ nach 12 Wochen. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Liraglutid erzielten voraussichtlich 86,2 % dieser „Early Responders“ nach 1 Jahr Behandlung eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und 51 % erzielten voraussichtlich eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$. 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 $\geq 10\%$ 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.

Tabelle 3 Studie 1: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 56

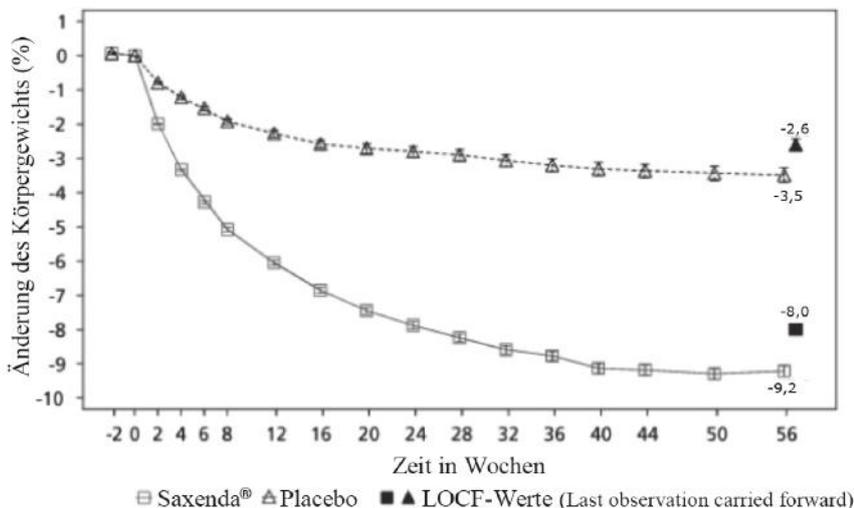
	Saxenda® (n = 2437)	Placebo (n = 1225)	Saxenda® gegenüber Placebo		
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	–		
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	–8,0	–2,6	–5,4** (–5,8; –5,0)		
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	–8,4	–2,8	–5,6** (–6,0; –5,1)		
Anteil der Patienten mit $\geq 5\%$ 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					
	Ausgangswert	Änderung	Ausgangswert	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 $\geq 5\%$ / $> 10\%$ 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 = Nüchternplasmaglukose. SA = Standardabweichung.

Tabelle 4 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 $\geq 5\%$ 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					
	Ausgangswert	Änderung	Ausgangswert	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 $\geq 5\%$ / $> 10\%$ 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 = Nüchternplasmaglukose. 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

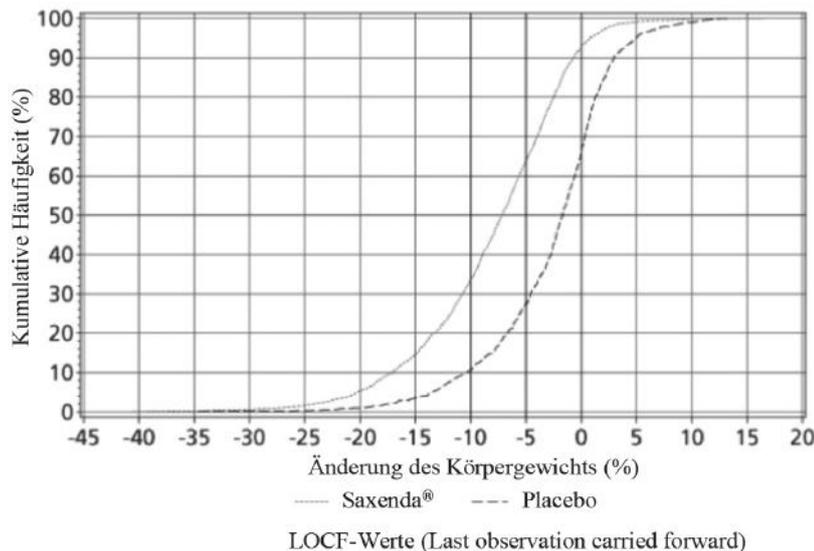


Abbildung 2 Kumulative Verteilung der Gewichtsänderung (%) nach 56 Behandlungswochen in Studie 1

Kardiometabolische Risikofaktoren

Die Behandlung mit Liraglutid verbesserte signifikant den systolischen Blutdruck und den Taillenumfang im Vergleich zu Placebo (Tabellen 3, 4 und 5).

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 6).

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 peptidhalti-

gen 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/m². 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 auf Seite 8).

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 und zur Behandlung des Prader-Willi-Syndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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/m²) erreichte die durchschnittliche Steady State-Konzentration (AUC_{τ/24}) von Liraglutid etwa 31 nmol/l. Die Liraglutid-Exposition erhöhte sich proportional zur Dosis. Die absolute Bioverfüg-

Tabelle 5 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					
	Ausgangswert	Änderung	Ausgangswert	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 = Nüchternplasmaglukose. SA = Standardabweichung.

Tabelle 6 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)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Ereignisse/Stunde					
	Ausgangswert	Änderung	Ausgangswert	Änderung	
	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.

barkeit 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 [³H]-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 [³H]-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.

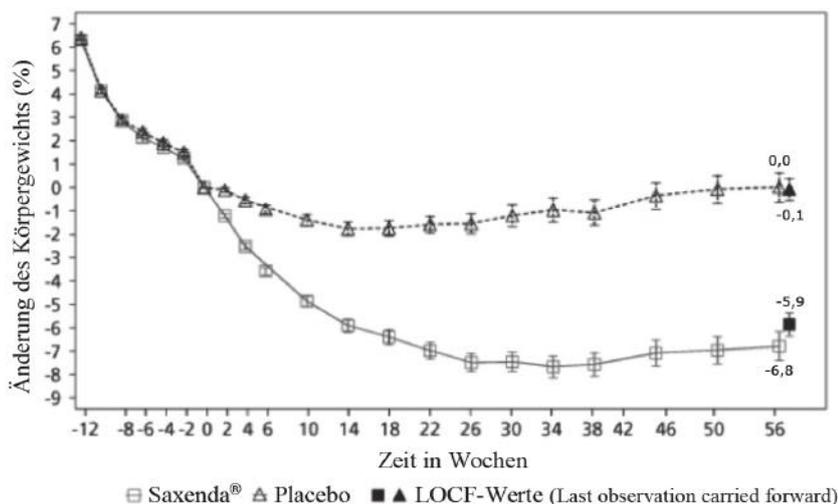
Körpergewicht

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

Tabelle 7 Studie 4: Änderungen des Körpergewichts in Woche 56 gegenüber dem Ausgangswert

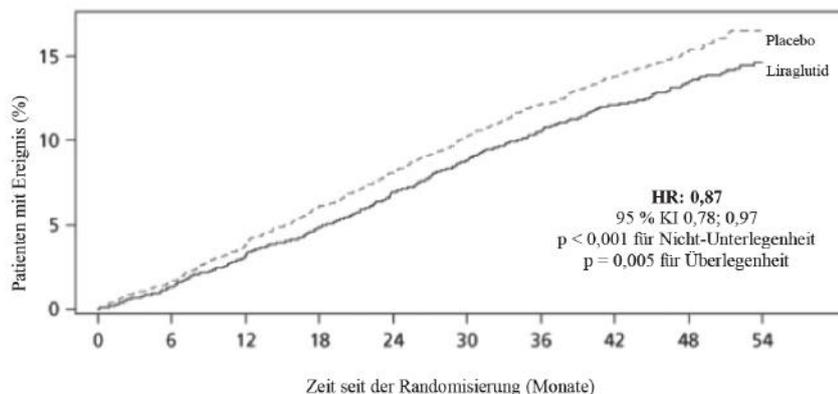
	Saxenda® (n = 207)	Placebo (n = 206)	Saxenda® gegenüber Placebo
Ausgangswert, kg (SA)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Gewichtsabnahme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



	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

> 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 wurden in klinisch-pharmakologischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas im Alter von 12–17 Jahren (14 Patienten, Körpergewicht 80–122 kg) bzw. 7–11 Jahren (16 Patienten, Körpergewicht 45–87 kg) bewertet.

Die Liraglutid-Exposition bei Jugendlichen (Alter 12–17 Jahre) war ähnlich der bei Erwachsenen mit Adipositas. Es wurde festgestellt, dass die Exposition nach 3,0 mg Liraglutid zwischen Kindern im Alter von 7–11 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen Teilnehmern 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.

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 Gummipfännchen (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

09/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt