

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Byesilor 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 6 mg liraglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 18 mg liraglutid i 3 ml.

*human glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) analog (framställd genom kemisk syntes).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld penna (lösning för injektion).

Klar, färglös lösning fri från synliga partiklar.

pH-värdet ligger mellan 7,5 och 8,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Byesilor är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos vuxna patienter med ett initialt BMI (Body Mass Index) på:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$ (övervikt) vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet såsom dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus typ 2), hypertoni, dyslipidemi eller obstruktiv sömnapné.

Behandling med Byesilor ska avbrytas efter 12 veckor med dosen 3,0 mg/dag om patienterna inte har förlorat minst 5 % av sin ursprungliga kroppsvikt.

Ungdomar (≥ 12 år)

Byesilor kan användas som ett komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från 12 års ålder med:

- obesitas (BMI motsvarande $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ för vuxna enligt internationella gränsvärden)*och
- kroppsvikt över 60 kg.

Behandling med Byesilor bör avbrytas och omvärderas om patienterna inte har förlorat minst 4 % av sitt BMI eller BMI z-poäng efter 12 veckor med 3,0 mg/dag eller maximalt tolererad dos.

*IOTF BMI-gränsvärden för fetma efter kön mellan 12–18 år (se tabell 1), i enlighet med

studiedesign för prövning 4180, se avsnitt 5.1.:

Tabell 1 IOTF BMI gränsvärde för obesitas per kön mellan 12–18 år

Ålder (år)	BMI motsvarande 30 kg/m ² för vuxna enligt internationella gränsvärden.	
	Pojkar	Flickor
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

Barn (6 till <12 år)

Liraglutid kan användas som ett komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos barn från 6 till <12 års ålder med:

- obesitas (BMI $\geq$ 95:e percentilen)* och
- kroppsvikt $\geq$ 45 kg.

Behandling med liraglutid 3,0 mg dagligen eller maximalt tolererad dos, ska utvärderas efter 12 veckor och avbrytas om patienten inte har förlorat minst 4% av sin BMI eller BMI z-poäng.

*CDC:s (den centrala myndigheten i USA för kontroll och förebyggande av sjukdomar i samhället) BMI-gränsvärden för obesitas ($\geq$ 95:e percentilen) efter kön mellan 6 till <12 år (se tabell 2), i enlighet med studiedesignen för prövning 4392, se avsnitt 5.1.

Tabell 2 BMI (vikt i kg/längd i m²) gränsvärde för obesitas ($\geq$ 95:e percentilen) per kön för barn från 6 till < 12 år

Ålder (år)	Obesitas BMI $\geq$ 95:e percentilen	
	Pojkar	Flickor
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98

10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Startdosen är 0,6 mg en gång dagligen. Dosen ska ökas till 3,0 mg en gång dagligen i steg om 0,6 mg med minst en veckas intervall för att förbättra den gastrointestinala toleransen (se tabell 3). Om upptrappningen till nästa dosnivå inte tolereras två veckor i följd ska avbrytande av behandlingen övervägas. Dagliga doser över 3,0 mg rekommenderas inte.

Tabell 3 Dosupptrappningsschema

	Dos	Veckor
Dosupptrappning 4 veckor	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Underhållsdos	3,0 mg	

Ungdomar (≥ 12 år)

För ungdomar från 12 upp till 18 år bör ett liknande dosupptrappningsschema som för vuxna användas (se tabell 3). Dosen ska ökas till 3,0 mg (underhållsdos) eller till dess maximal tolererad dos har uppnåtts. Dagliga doser över 3,0 mg rekommenderas inte.

Barn (6 till <12 år)

För barn från 6 upp till 12 år bör ett liknande dosupptrappningsschema som för vuxna användas (se tabell 3). Dosen ska ökas till 3,0 mg (underhållsdos) eller till dess maximal tolererad dos har uppnåtts. Dagliga doser över 3,0 mg rekommenderas inte. Behandling med liraglutid hos barn ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla obesitas hos barn.

Missade doser

Om patienten glömmer att ta en dos och mindre än 12 timmar har förflutit sedan dosen skulle ha tagits, ska den tas så snart som möjligt. Om det emellertid är mindre än 12 timmar till nästa dos ska patienten inte ta den bortglömda dosen utan återuppta doseringsschemat med den dagliga dosen vid nästa schemalagda tillfälle. En dubbel eller ökad dos får inte tas för att kompensera för den glömda dosen.

Patienter med diabetes mellitus typ 2

Byesilor ska inte användas i kombination med en annan GLP-1-receptoragonist.

När behandling med Byesilor inleds ska minskning av dosen av samtidigt administrerat insulin eller insulinsekretagoger (som sulfonureider) övervägas för att minska risken för hypoglykemi. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av insulin eller insulinsekretagoger (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder. Erfarenheten från behandling av patienter ≥ 75 år är begränsad och användning hos dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion

(kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Byesilor rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) inklusive patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Byesilor rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion och ska användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för ungdomar och barn från 6 års ålder.

Säkerhet och effekt av Byesilor hos barn under 6 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Byesilor är endast avsett för subkutan användning. Det ska inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Byesilor ska ges en gång dagligen vid valfri tidpunkt, oberoende av måltider. Det ska injiceras i buken, låret eller överarmen. Injektionsställe och tidpunkt för injektion kan ändras utan att dosen behöver justeras. Det är emellertid att föredra att Byesilor injiceras runt samma tidpunkt varje dag, när den mest lämpliga tiden på dagen har valts. Injektionsställena ska alltid växlas för att minska risken för amyloidavlagringar på injektionsstället (se avsnitt 4.8).

Ytterligare information om administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot liraglutid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

Fall av pulmonell aspiration har rapporterats hos patienter som får GLP-1-receptoragonister och som genomgår allmän anestesi eller djup sedering. Den ökade risken för gastriskt restinnehåll på grund av fördröjd gastrisk tömning (se avsnitt 4.8) bör därför övervägas före utförande av förfaranden med allmän anestesi eller djup sedering.

Patienter med hjärtinsufficiens

Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med kronisk hjärtinsufficiens, New York Heart Association (NYHA) klass IV, och liraglutid rekommenderas därför inte att användas till dessa patienter.

Särskilda populationer

Säkerhet och effekt för liraglutid för viktkontroll har inte fastställts för patienter: – i åldern 75 år och äldre

- som behandlas med andra preparat för viktkontroll
- med obesitas sekundär till endokrinologiska sjukdomar eller ätstörningar eller som behandlas med medicinska preparat som kan orsaka viktökning – med svårt nedsatt njurfunktion
- med svårt nedsatt leverfunktion.

Användning till dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Eftersom liraglutid inte är undersökt för viktkontroll hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion, ska det användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Erfarenheten från patienter med inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares är begränsad. Användning av liraglutid rekommenderas inte till dessa patienter, då det är förknippat med övergående biverkningar i magtarmkanalen, däribland illamående, kräkningar och diarré.

Pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med liraglutid upphöra. Om akut pankreatit fastställs ska liraglutid inte sättas in igen.

Gallsten och gallblåseinflammation

I kliniska prövningar vid viktkontroll har en högre andel av gallsten och gallblåseinflammation observerats hos patienter som behandlades med liraglutid jämfört med patienter som fick placebo. Det faktum att kraftig viktnedgång kan öka risken för gallsten och därigenom gallblåseinflammation förklarade endast delvis den högre andelen för liraglutid. Gallsten och gallblåseinflammation kan leda till sjukhusvistelse ocholecystektomi. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på gallsten och gallblåseinflammation.

Sköldkörtelsjukdom

Sköldkörtelbiverkningar, såsom struma, har rapporterats i kliniska prövningar med diabetes mellitus typ 2, speciellt hos patienter med befintlig sköldkörtelsjukdom. Liraglutid bör därför användas med försiktighet hos patienter med sköldkörtelsjukdom.

Hjärtfrekvens

En ökning av hjärtfrekvensen har observerats med liraglutid i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1). Hjärtfrekvensen ska övervakas regelbundet enligt sedvanlig klinisk praxis. Patienter ska informeras om symtomen på ökad hjärtfrekvens (hjärtklappningar eller en känsla av att hjärtat rusar i vila). För patienter som får en kliniskt relevant ihållande ökning av vilopulsen ska behandling med liraglutid avbrytas.

Dehydrering

Tecken och symtom på dehydrering, inklusive nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med GLP-1-receptoragonister. Patienter som

behandlas med liraglutid bör informeras om den eventuella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hypoglykemi hos patienter med diabetes mellitus typ 2

Patienter med diabetes mellitus typ 2 som får liraglutid i kombination med insulin och/eller en sulfonureid kan löpa ökad risk för hypoglykemi. Risken för hypoglykemi kan eventuellt minskas genom att dosen insulin och/eller sulfonureid sänks.

Pediatrisk population

Episoder med kliniskt signifikant hypoglykemi har rapporterats hos ungdomar (≥ 12 år) som behandlats med liraglutid. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på hypoglykemi och lämpliga åtgärder.

Hyperglykemi hos insulinbehandlade patienter med diabetes mellitus

Hos patienter med diabetes mellitus får Byesilor inte användas som ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Byesilor innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro har liraglutid visat sig ha mycket låg potential för att bidra till farmakokinetiska interaktioner med andra aktiva substanser relaterade till cytokrom P450 (CYP) och plasmaproteinbindning.

Den korta fördröjningen av magsäckens tömning vid liraglutidbehandling kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt. Vid interaktionsstudier påvisades ingen kliniskt relevant fördröjning av absorptionen och därför behövs ingen dosjustering.

Interaktionsstudier har utförts med 1,8 mg liraglutid. Effekten på magsäckens tömningshastighet var likvärdig för liraglutid 1,8 mg och 3,0 mg (paracetamol $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Ett fåtal patienter som behandlades med liraglutid rapporterade minst en episod med kraftig diarré. Diarré kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt.

Warfarin och andra kumarindervat

Inga interaktionsstudier har utförts. En kliniskt relevant interaktion med aktiva substanser med dålig löslighet eller smalt terapeutiskt index, såsom warfarin, kan inte uteslutas. Vid påbörjad behandling med liraglutid hos patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas mer frekvent övervakning av International Normalised Ratio (INR).

Paracetamol (Acetaminofen)

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för paracetamol efter en engångsdos på 1 000 mg. Paracetamols C_{max} minskade med 31% och medianen av t_{max} fördröjdes med upp till 15 min. Ingen dosjustering krävs för samtidig användning av paracetamol.

Atorvastatin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin efter administrering av en engångsdos på 40 mg atorvastatin. Ingen dosjustering krävs därför vid samtidig användning av atorvastatin och liraglutid. Atorvastatins C_{max} minskade med 38% och medianen av t_{max} fördröjdes från 1 till 3 timmar med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för griseofulvin efter administrering av en engångsdos griseofulvin på 500 mg. Griseofulvin C_{max} ökade med 37% medan medianen för t_{max} förblev densamma. Ingen dosjustering krävs för griseofulvin och andra sammansättningar med låg löslighet och hög permeabilitet.

Digoxin

Administrering av en engångsdos digoxin på 1 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för digoxin med 16%; C_{max} minskade med 31%. Medianen för t_{max} för digoxin fördröjdes från 1 till 1,5 timmar. Ingen dosjustering av digoxin krävs baserat på dessa resultat.

Lisinopril

Administrering av en engångsdos lisinopril på 20 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för lisinopril med 15%; C_{max} minskade med 27%. Medianen för t_{max} för lisinopril fördröjdes från 6 till 8 timmar med liraglutid. Ingen dosjustering av lisinopril krävs baserat på dessa resultat.

Perorala preventivmedel

Liraglutid sänkte C_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel med 12% respektive 13% efter administrering av en engångsdos av ett peroralt preventivmedel. t_{max} fördröjdes med 1,5 timme med liraglutid för båda substanserna. Ingen kliniskt relevant effekt visades för den totala exponeringen för vare sig etinylestradiol eller levonorgestrel. Den antikonceptionella effekten förväntas därför vara oförändrad vid samtidig administrering av liraglutid.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av liraglutid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Risken för människa är okänd.

Liraglutid rekommenderas inte under graviditet. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar ska behandlingen med liraglutid sättas ut.

Amning

Det är okänt om liraglutid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att utsöndringen av liraglutid och metaboliter med liknande strukturförhållanden i mjölk är låg. Prekliniska studier har visat en behandlingsrelaterad minskning av den neonatala tillväxten hos diande råttungar (se avsnitt 5.3). Eftersom erfarenhet saknas ska Byesilor inte användas under amning.

Fertilitet

Frånsett en liten minskning av antalet levande implantat tyder djurförsök inte på direkta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liraglutid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock uppträda särskilt under de första 3 månadernas behandling med Liraglutid. Framförning av fordon eller användning av maskiner ska utföras med försiktighet om yrsel uppkommer.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Liraglutid utvärderades med avseende på säkerhet i 5 dubbelblindade studier, placebokontrollerade prövningar som omfattade 5 813 vuxna patienter med övervikt eller obesitas med minst en viktrelaterad komorbiditet. Totalt sett var biverkningar i magtarmkanalen de vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen (67,9%) (se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar”).

Biverkningslista i tabellform

Tabell 4 listar biverkningar som rapporterats hos vuxna. Biverkningar listas efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos vuxna

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi*	Dehydrering		
Psykiska störningar		Sömnlöshet**			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Smakrubbning			
Hjärtat			Takykardi		

Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Diarré Förstoppning	Muntorrhet Dyspepsi Gastrit Refluxsjukdom Smärta i övre delen av buken Flatulens Rapning Spänd buk	Pankreatit*** Fördröjd magsäckstömning****		Tarmobstruktion†
Lever och gallvägar		Gallsten***	Gallblåseinflammation***		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urtikaria		Kutan amyloidosis
Njurar och urinvägar				Akut njursvikt Nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Reaktioner vid injektionsstället Asteni Trötthet	Allmän sjukdomskänsla		
Undersökningar		Förhöjd lipas Förhöjd amylas			

*Hypoglykemi (baserat på av patienter självrapporterade symptom och inte bekräftat med blodglukosmätningar) rapporterades av patienter utan diabetes mellitus typ 2 behandlade med liraglutid i kombination med diet och motion. Se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar" för mer information.

**Sömnlöshet förekom huvudsakligen under de 3 första månaderna av behandlingen.

***Se avsnitt 4.4.

****Från kontrollerade fas 2, 3a och 3b kliniska prövningar.

†Från källor efter marknadsföring.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Hypoglykemi hos patienter utan diabetes mellitus typ 2

I kliniska prövningar med patienter med övervikt eller obesitas utan diabetes mellitus typ 2 behandlade med liraglutid i kombination med diet och motion, har inga svåra hypoglykemiska episoder (som krävde hjälp av en annan person) rapporterats. Symtom på hypoglykemiska episoder har rapporterats av 1,6% av patienter som behandlats med liraglutid och 1,1% av patienter som behandlats med placebo. Dessa episoder har dock inte bekräftats med blodglukosmätningar. De flesta episoderna var lindriga.

Hypoglykemi hos patienter med diabetes mellitus typ 2

I kliniska prövningar med patienter med övervikt eller obesitas med diabetes mellitus typ 2 behandlade med liraglutid i kombination med diet och motion, har svår hypoglykemi (krävde hjälp av annan person) rapporterats av 0,7% av patienterna som behandlades med liraglutid och endast av patienter som samtidigt behandlades med sulfonureid. Dessutom rapporterades för dessa patienter en dokumenterad symtomatisk hypoglykemi hos 43,6% av patienterna som

behandlats med liraglutid och 27,3% av patienterna som behandlats med placebo. Hos patienter som inte samtidigt behandlades med sulfonureid rapporterade 15,7% av patienterna som behandlats med liraglutid och 7,6% av patienterna som behandlats med placebo dokumenterade symtomatiska hypoglykemiska episoder (definierade som plasmaglukos $\leq 3,9$ mmol/l åtföljt av symtom).

Hypoglykemi hos patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlade med insulin

I en klinisk prövning med patienter med övervikt eller obesitas med diabetes mellitus typ 2 behandlade med insulin och liraglutid 3,0 mg/dag i kombination med diet och motion och upp till 2 orala antidiabetika, har svår hypoglykemi (krävde hjälp av annan person) rapporterats av 1,5% av patienterna som behandlades med liraglutid 3,0 mg/dag. I denna studie rapporterades dokumenterad symtomatisk hypoglykemi (definierad som plasmaglukos $\leq 3,9$ mmol/l åtföljt av symtom) hos 47,2% av patienterna som behandlats med liraglutid 3,0 mg/dag och 51,8% av patienterna som behandlats med placebo. Bland patienter samtidigt behandlade med sulfonureid rapporterade 60,9% av patienterna behandlade med liraglutid 3,0 mg/dag och 60,0% av patienterna behandlade med placebo dokumenterade symtomatiska hypoglykemiska episoder.

Gastrointestinala biverkningar

De flesta fallen av gastrointestinala biverkningar var lindriga till måttliga och övergående och de flesta av dem ledde inte till att behandlingen avbröts. Biverkningarna inträffade oftast under de första veckorna av behandlingen och minskade efter några dagar eller veckor vid fortsatt behandling.

Patienter ≥ 65 år kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid.

Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min) kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid.

Akut njursvikt

Akut njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med GLP-1-receptoragonister. En majoritet av de rapporterade episoderna förekom hos patienter som hade upplevt illamående, kräkningar eller diarré vilket lett till vätskebrist (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner

Ett fåtal fall av anafylaktiska reaktioner med symtom såsom hypotoni, hjärtklappning, andnöd och ödem har rapporterats efter att liraglutid godkänts för försäljning. Anafylaktiska reaktioner kan vara potentiellt livshotande. Vid misstanke om anafylaktisk reaktion, ska liraglutid sättas ut och behandling ska upphöra (se avsnitt 4.3).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats hos patienter som behandlats med liraglutid. Dessa reaktioner var vanligtvis lindriga och övergående och de flesta av dem försvann under fortsatt behandling.

Takykardi

I kliniska prövningar har takykardi rapporterats hos 0,6% av patienter som behandlats med liraglutid och hos 0,1% av patienter som behandlats med placebo. De flesta episoderna var lindriga eller måttliga. Episoderna var isolerade och de flesta dem försvann under fortsatt behandling med liraglutid.

Kutan amyloidos

Kutan amyloidosis kan uppstå vid injektionsstället (se avsnitt 4.2)

Pediatrisk population

I en klinisk prövning utförd på ungdomar mellan 12 och upp till 18 år med obesitas, exponerades 125 patienter med liraglutid i 56 veckor.

Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos ungdomar med obesitas jämförbar med den som observerades i den vuxna befolkningen. Kräkningar inträffade med två gånger högre frekvens hos ungdomar jämfört med vuxna.

Andelen patienter som rapporterade minst en episod av kliniskt signifikant hypoglykemi var högre med liraglutid (1,6%) jämfört med placebo (0,8%). Inga allvarliga hypoglykemiska episoder inträffade i studien.

I en klinisk prövning utförd på barn mellan 6 och upp till 12 år med obesitas (prövning 4392), exponerades 56 patienter för liraglutid i 56 veckor.

Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos barn med obesitas jämförbar med den som observerades hos ungdomar och i den vuxna befolkningen.

Barn rapporterade fler magtarmbiverkningar i både liraglutid- och placebogrupperna jämfört med ungdomar och vuxna, en tvåfaldig ökning av kräkningar observerades hos barn jämfört med ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26,751 03 Uppsala www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Från kliniska prövningar och efter marknadsföring av liraglutid har överdoser på upp till 72 mg (24 gånger den rekommenderade dosen för vikthantering) rapporterats. Rapporterade händelser inkluderade svårt illamående, svåra kräkningar och allvarlig hypoglykemi.

Vid överdosering ska lämplig stödbehandling inledas i enlighet med patientens kliniska tecken och symtom. Patienten ska vara under observation för kliniska tecken på uttorkning och blodglukosnivån ska övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel som används vid diabetes, glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-analoger. ATC-kod: A10BJ02

Verkningsmekanism

Liraglutid är en acylerad human glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) analog med 97% aminosyrasekvenshomologi till endogen human GLP-1. Liraglutid binder till och aktiverar GLP-1-receptorn (GLP-1R).

GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag, men den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd. I djurstudier ledde perifer administrering av liraglutid till upptag i specifika regioner av hjärnan som är inblandade i aptitreglering, där liraglutid via specifik aktivering av GLP-1R ökade huvudsignaler för mättnad och minskade huvudsignaler för hunger, vilket ledde till en lägre kroppsvikt.

GLP-1-receptorer uttrycks också på specifika ställen i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I musmodeller med ateroskleros förebyggde liraglutid aorta plackprogression och minskade plackinflammation. Dessutom hade liraglutid dessutom en fördelaktig effekt på plasmalipider. Liraglutid minskade inte plackstorleken av redan etablerat plack.

Farmakodynamisk effekt

Liraglutid minskar kroppsvikten hos människor huvudsakligen genom förlust av fettmassa med en förhållandevis större reduktion av visceralt fett jämfört med underhudsfett. Liraglutid reglerar aptiten genom att öka känslan av mättnad och samtidigt minska känslan av hunger och mängden mat patienten föreställer sig att behöva, vilket leder till minskat matintag. Liraglutid ökar inte energiförbrukningen jämfört med placebo.

Liraglutid stimulerar insulinutsöndringen och minskar utsöndring av glukagon på ett glukosberoende sätt vilket leder till en sänkning av fasteglukos och postprandiellt glukos. Denna sänkande effekt av glukos är mer uttalad hos patienter med prediabetes och diabetes jämfört med patienter med normoglykemi. Kliniska studier antyder att liraglutid förbättrar och upprätthåller betacellsfunktionen, enligt HOMA-B samt förhållandet mellan proinsulin och insulin.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för liraglutid för viktkontroll i kombination med minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet studerades i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-prövningar som omfattade totalt 5 358 vuxna patienter.

- **Prövning 1 (SCALE Obesity & prediabetes - 1839):** Totalt 3 731 patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) med dyslipidemi och/eller hypertoni, stratifierades utifrån prediabetesstatus vid screening och BMI vid baseline ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eller $< 30 \text{ kg/m}^2$). Alla 3 731 patienter randomiserades till 56veckorsbehandling och de 2 254 patienterna med prediabetes vid screening randomiserades till 160-veckorsbehandling. Båda behandlingsperioderna följdes av en 12 veckors uppföljningsperiod under observation, utan läkemedel/placebo. Livsstilsåtgärder i form av en energibegränsad diet och motionsrådgivning var bakgrundsterapi för alla patienter.
I 56-veckorsdelen av prövning 1 utvärderades minskning av kroppsvikt hos alla 3 731 randomiserade patienterna (2 590 som fullföljde).
I 160-veckorsdelen av prövning 1 utvärderades tid till debut av typ 2 diabetes hos de 2 254 randomiserade patienterna med prediabetes (1 128 som fullföljde).
- **Prövning 2 (SCALE Diabetes - 1922):** En 56-veckorsprövning som studerade minskning av kroppsvikt hos 846 randomiserade (628 som fullföljde) patienter med obesitas och övervikt med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 (HbA_{1c} DCCT standard 7-10%). Bakgrundsbehandlingen vid studiens start var antingen endast diet och motion, metformin, en sulfonureid, en glitazon som enda läkemedel eller en kombination av några av dessa.

- **Prövning 3 (SCALE Sömnapné - 3970):** En 32-veckorsprövning som studerade svårighetsgrad av sömnapné och minskning av kroppsvikt hos 359 randomiserade (276 som fullföljde) patienter med obesitas med måttlig eller svår obstruktiv sömnapné.
- **Prövning 4 (SCALE Bevarande - 1923):** En 56-veckorsprövning som studerade bevarande av kroppsvikt och viktninskning hos 422 randomiserade (305 som fullföljde) patienter med obesitas och övervikt med hypertoni eller dyslipidemi efter en föregående viktninskning med $\geq 5\%$ med hjälp av en lågkaloridiet.

Kroppsvikt

Överlägsen viktninskning uppnåddes med liraglutid jämfört med placebo hos patienter med obesitas/övervikt i alla grupper som studerades. I studiepopulationerna uppnådde en större andel av patienterna $\geq 5\%$ och $> 10\%$ viktninskning med liraglutid jämfört med placebo (tabell 5-7). I 160-veckorsdelen av prövning 1 skedde viktninskningen huvudsakligen under första året och bibehölls under 160 veckor. I prövning 4 behöll fler patienter viktninskningen som uppnåddes innan behandling med liraglutid startades jämfört med placebo (81,4% respektive 48,9%). Specifika data om viktninskning, responders, tidsförlopp och kumulativ fördelning av viktändring (%) för prövningarna 1-4 presenteras i tabell 5-9 och bild 1, 2 och 3.

Viktninskningrespons efter 12 veckors behandling med liraglutid (3,0 mg)

Tidig responder definierades som en patient som uppnådde $\geq 5\%$ viktninskning efter 12 veckor på behandlingsdos av liraglutid (4 veckor på dosupptrappning och 12 veckor på behandlingsdos). I 56-veckorsdelen av prövning 1 uppnådde 67,5% en viktninskning på $\geq 5\%$ efter 12 veckor. I prövning 2 uppnådde 50,4% en viktninskning på $\geq 5\%$ efter 12 veckor. Med fortsatt behandling med liraglutid förutspås att 86,2% av dessa tidiga responders uppnår en viktninskning på $\geq 5\%$ och 51% förutspås uppnå en viktninskning på $\geq 10\%$ efter 1 årsbehandling. Den förutspådda genomsnittliga viktninskningen hos tidiga responders som fullföljer 1 års behandling är 11,2% av kroppsvikten vid baseline (9,7% för män och 11,6% för kvinnor). För patienter som uppnått en viktninskning på $< 5\%$ efter 12 veckor på behandlingsdos av liraglutid är andelen patienter som inte når en viktninskning på $\geq 10\%$ efter 1 år 93,4%.

Glykemisk kontroll

Behandling med liraglutid förbättrade signifikant glykemiska parametrar genomgående i subpopulationerna med normoglykemi, prediabetes och diabetes mellitus typ 2. I 56veckorsdelen av prövning 1 utvecklade färre patienter behandlade med liraglutid diabetes mellitus typ 2 jämfört med patienter behandlade med placebo (0,2% jämfört med 1,1%). Fler patienter med prediabetes vid baseline hade reverserat sin prediabetes jämfört med patienter som behandlades med placebo (69,2% jämfört med 32,7%). I 160-veckorsdelen av prövning 1 var primärt effektmått andelen patienter med debut av diabetes mellitus typ 2 utvärderat som tid till debut. Vid 160 veckor, medan behandling pågick, diagnosticerades diabetes mellitus typ 2 hos 3% som behandlades med liraglutid och 11% som behandlades med placebo. Beräknad tid till debut av diabetes mellitus typ 2 var 2,7 gånger längre (med 95% konfidensintervall av [1,9; 3,9] för patienter som behandlas med liraglutid 3,0 mg, och hazardkvoten för risken att utveckla diabetes mellitus typ 2 var 0,2 för liraglutid jämfört med placebo.

Kardiometabola riskfaktorer

Behandling med liraglutid förbättrade signifikant systoliskt blodtryck och midjemått jämfört med placebo (tabell 4, 5, 6 och 7).

Apné-hypopné-index (AHI)

Behandling med liraglutid minskade signifikant svårighetsgraden av obstruktiv sömnapné enligt utvärdering av förändring i AHI från baseline jämfört med placebo (tabell 8).

Tabell 5 Prövning 1: Ändringar från baseline i kroppsvikt, glykemi och kardiometaboliska parametrar vid vecka 56

	Liraglutid (N=2 437)		Placebo (N=1 225)		Liraglutid placebo	vs
Kroppsvikt						
Baseline, kg (SD)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-	
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, % (95% CI)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)	
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, kg (95% CI)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)	
Andel patienter som förlorat ≥ 5% kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)	
Andel patienter som förlorat > 10% kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)	
Glykemi och kardiometabola faktorer	Baseline	Förändring	Baseline	Förändring		
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)	
Systoliskt blodtryck, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)	
Diastoliskt blodtryck, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)	
Midjemått, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)	

Komplett analysset. För parametrarna kroppsvikt, HbA_{1c}, FPG, blodtryck och midjemått är baseline-värden medelvärden, ändringar från baseline vid vecka 56 beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 56 beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat $\geq$ 5/ $>$ 10% kroppsvikt. För saknade värden efter baseline användes principen "last observation carried forward" (LOCF), dvs. det sista uppmätta värdet användes som slutvärde. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=konfidensintervall. FPG=fasteplasmaglukos. SD=standardavvikelse.

Tabell 6 Prövning 1: Förändring från baseline i kroppsvikt, glykemi och kardiometabola parametrar vid vecka 160

	Liraglutid (N=1472)	Placebo (N=738)	Liraglutid vs placebo	
Kroppsvikt				
Baseline, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)		
Genomsnittlig förändring vid vecka 160, % (95% CI)	-6,2	-1,8	- 4,3** (-4,9; -3,7)	
Genomsnittlig förändring vid vecka 160, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4.6** (-5,3; -3,9)	
Andel patienter som förlorat ≥ 5% kroppsvikt vid vecka 160, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)	
Andel patienter som förlorat > 10% kroppsvikt vid vecka 160, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)	
Glykemi och kardiometabola faktorer				
	Baseline	Förändring	Baseline	Förändring

HbA1c, % DCCT standard	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)
Systoliskt blodtryck, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	- 2,8** (-3,8; -1,8)
Diastoliskt blodtryck, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	- 0,6 (-1,3; 0,1)
Midjemått, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Komplett analysset. För kroppsvikt, HbA_{1c}, FPG, blodtryck och midjemått, är baseline-värden medelvärden, förändringar från baseline vid vecka 160 beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 160 beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat ≥ 5 / $> 10\%$ kroppsvikt. För saknade värden efter baseline användes principen "last observation carried forward" (LOCF), dvs. det sista uppmätta värdet användes som slutvärde. ** p < 0,0001. CI=konfidensintervall. FPG=fasteplasmaglukos. SD=standardavvikelse.

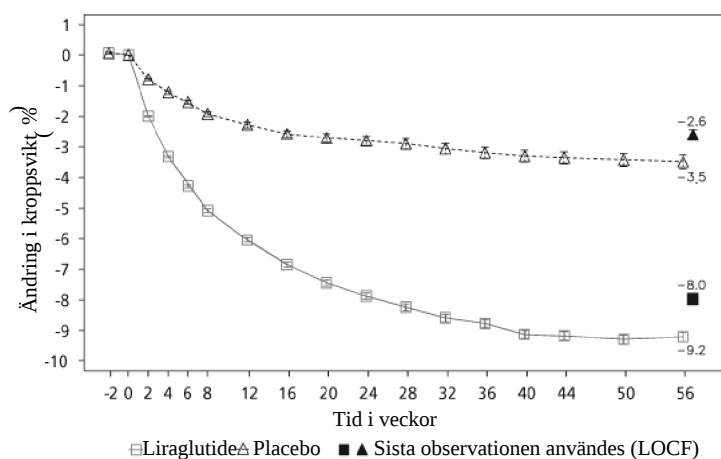


Bild 1 Ändring av kroppsvikt från baseline (%) som funktion av tid i prövning 1 (0-56 veckor)

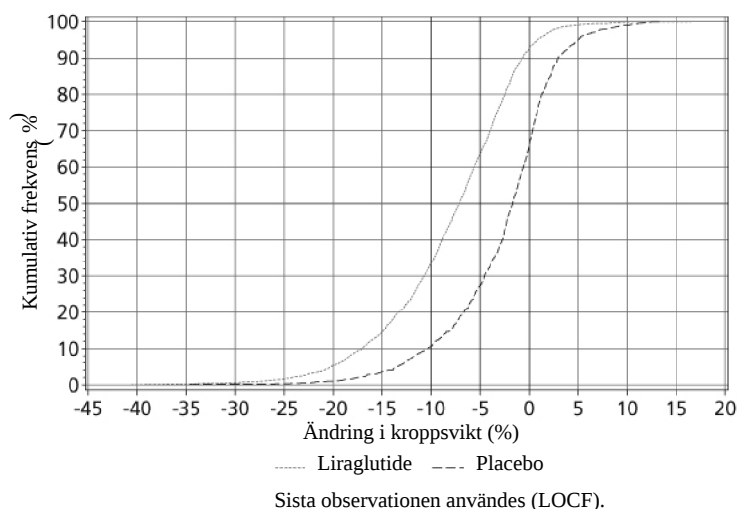


Bild 2 Kumulativ fördelning av viktändring (%) efter 56 veckor av behandling i prövning 1

Tabell 7 Prövning 2: Ändringar från baseline i kroppsvikt, glykemi och kardiometaboliska parametrar vid vecka 56

	Liraglutid (N=412)	Placebo (N=211)	Liraglutid vs placebo
Kroppsvikt			

Baseline, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Andel patienter som förlorat ≥ 5% kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Andel patienter som förlorat > 10% kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glykemi och kardiometabola faktorer	Baseline	Förändring	Baseline	Förändring	
HbA _{1c} , % DCCT standard	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)
Systoliskt blodtryck, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastoliskt blodtryck, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Midjemått, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Komplett analyserat. För parametrarna kroppsvikt, HbA_{1c}, FPG, blodtryck och midjemått är baseline-värden medelvärden, ändringar från baseline vid vecka 56 beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 56 beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat $\geq$ 5/ $>$ 10% kroppsvikt. För saknade värden efter baseline användes principen "last observation carried forward" (LOCF), dvs. det sista uppmätta värdet användes som slutvärde. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=konfidensintervall. FPG=fasteplasmaglukos. SD=standardavvikelse.

Tabell 8 Prövning 3: Ändringar från baseline i kroppsvikt och apné-hypopné-index vid vecka 32

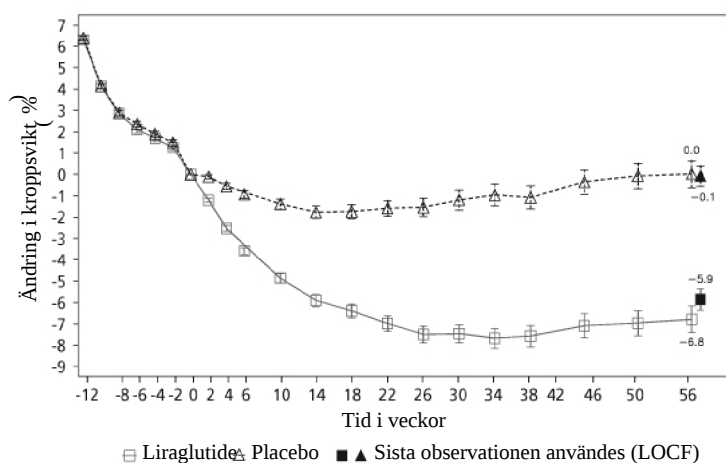
	Liraglutid (N=180)	Placebo (N=179)	Liraglutid placebo	vs	
Kroppsvikt					
Baseline, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Genomsnittlig förändring vid vecka 32, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Genomsnittlig förändring vid vecka 32, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Andel patienter som förlorat ≥ 5% av kroppsvikt vid vecka 32, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Andel patienter som förlorat > 10% av kroppsvikt vid vecka 32, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Baseline	Förändring	Baseline	Förändring	
Apné-hypopné-index, episoder/timme	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Komplett analyserat. Baseline-värden är medelvärden, ändringar från baseline vid vecka 32 är beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 32 är beräknade behandlingsskillnader (95% CI). Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat $\geq$ 5/ $>$ 10% kroppsvikt. För saknade värden efter baseline användes principen "last observation carried forward" (LOCF), dvs. det sista uppmätta värdet användes som slutvärde. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=konfidensintervall. SD=standardavvikelse.

Tabell 9 Prövning 4: Ändringar från baseline i kroppsvikt vid vecka 56

	Liraglutide (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutid vs placebo
	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	
Baseline, kg (SD)			-
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Andel patienter som förlorat $\geq 5\%$ av kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Andel patienter som förlorat $> 10\%$ av kroppsvikt vid vecka 56, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Komplett analysset. Baseline-värden är medelvärden, ändringar från baseline vid vecka 56 är beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 56 är beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat $\geq 5\%$ $> 10\%$ kroppsvikt. För saknade värden efter baseline användes principen "last observation carried forward" (LOCF), dvs. det sista uppmätta värdet användes som slutvärde. ** $p < 0,0001$. CI=konfidensintervall. SD=standardavvikelse.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök

Bild 3 Ändring från randomisering (vecka 0) av kroppsvikt (%) som funktion av tid i prövning 4

Innan vecka 0 behandlades patienterna endast med lågkaloridiet och motion. Vid vecka 0 blev patienterna randomiserade för att få antingen Liraglutid eller placebo.

Immunogenicitet

Läkemedel som innehåller proteiner eller peptider har potentiellt immunogena egenskaper och därmed kan patienter utveckla antikroppar mot liraglutid efter behandling med liraglutid. I kliniska prövningar utvecklade 2,5% av patienterna som behandlades med liraglutid antikroppar mot liraglutid. Bildandet av antikroppar har inte förknippats med försämrad effekt av liraglutid.

Kardiovaskulär utvärdering

Större negativa hjärtskär-händelser (major adverse cardiovascular events, MACE) bedömdes av en extern oberoende expertgrupp och definierades som icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och kardiovaskulär död. I de kliniska långtidsprövningarna med liraglutid inträffade 6 MACE hos patienter som behandlades med liraglutid och 10 MACE hos patienter som behandlades med placebo. Riskkvoten och 95% CI är 0,33 [0,12; 0,90] för liraglutid kontra placebo. En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen från baseline med 2,5 hjärtslag per minut (med en

variation mellan prövningarna från 1,6 till 3,6 hjärtslag per minut) har observerats i kliniska fas 3 prövningar med liraglutid. Hjärtfrekvensen hade sitt högsta värde efter cirka 6 veckor. Den långsiktiga kliniska betydelsen av denna genomsnittliga ökning av hjärtfrekvensen har inte fastställts. Ändringen av hjärtfrekvens var reversibel när behandlingen med liraglutid upphörde (se avsnitt 4.4).

LEADER-studien (Liraglutid Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) inkluderade 9 340 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes. De allra flesta av dessa hade etablerad kardiovaskulär sjukdom. Patienter randomiserades till antingen liraglutid med en daglig dos upp till 1,8 mg (4 668) eller placebo (4 672), båda som tillägg till standardbehandling.

Exponeringstid var mellan 3,5 och 5 år. Genomsnittsåldern var 64 år och genomsnittligt BMI var 32,5 kg/m². Baseline HbA_{1c} var 8,7 i genomsnitt och hade efter 3 år förbättrats med 1,2% DCCT standard hos patienter som tilldelats liraglutid och med 0,8% DCCT standard hos patienter som tilldelats placebo. Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke.

Liraglutid minskade signifikant frekvensen av större negativ kardiovaskulär händelse (primärt utfallsmått händelse, MACE) jämfört med placebo (3,41 jämfört med 3,90 per 100 patientår av observationer i liraglutid- respektive placebogruppen) med en riskreduktion på 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (se bild 4).

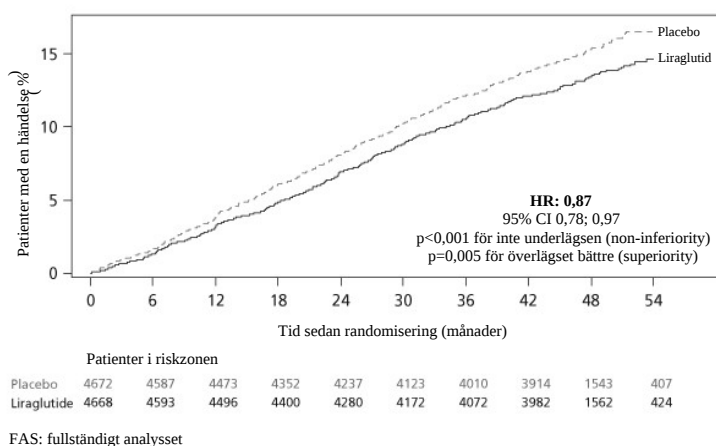


Bild 4 Kaplan Meier-kurva för tid till första MACE – population med fullständigt analyset (FAS)

Pediatrik population

I en dubbelblind studie jämfördes effekten och säkerheten av liraglutid med placebo vid viktnedgång hos ungdomar från 12 år och upp med obesitas. Liraglutid var överlägsen placebo i viktnedgång (utvärderad som BMI Standard Deviation Score) efter 56 veckors behandling (tabell 10).

En större andel av patienterna uppnådde minskning av BMI med liraglutid $\geq 5\%$ och $\geq 10\%$ jämfört med placebo, liksom större minskning av genomsnittlig BMI och kroppsvikt (tabell 10). Efter en 26-veckors uppföljningsperiod utan studieprodukt observerades viktökning med liraglutid jämfört med placebo (tabell 10).

Tabell 10 Prövning 4180: Ändringar från baseline i kroppsvikt och BMI vid vecka 56 och ändring i BMI SDS från vecka 56 till vecka 82

	Liraglutid (N=125)	Placebo (N=126)	Liraglutid vs. placebo
BMI SDS			
Baseline, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Genomsnittlig förändring vid vecka 0,23 56 (95% CI)	-	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Vecka 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Genomsnittlig förändring från vecka 0,22 56 till vecka 82, BMI SDS (95% CI)		0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Kroppsvikt			
Baseline, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Baseline, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Genomsnittlig förändring vid vecka 56, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Andelen patienter med ≥ minskning i baseline BMI vid vecka 56, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Andelen patienter med ≥ 10% minskning i baseline BMI vid vecka 56, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Komplett analysset. För BMI SDS, kroppsvikt och BMI, är baseline värden medelvärden, ändringar från baseline vid vecka 56 beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 56 beräknade behandlingsskillnader. För BMI SDS, är värdet vid vecka 56 medelvärdet, ändringar från vecka 56 till vecka 82 är beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden) och behandlingskontraster vid vecka 82 är beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat ≥ 5%/≥ 10% BMI vid baseline. Saknade observationer imputerades från placeboarmen baserat på en 'jump to reference' multipel (x100) imputeringsprincip.

*p < 0,01, **p < 0,001. CI=konfidensintervall. SD=standardavvikelse

Baserat på tolerabilitet, 103 patienter (82,4%) trappade upp till och stannade på dosen 3,0 mg, 11 patienter (8,8%) trappade upp till och stannade på dosen 2,4 mg, 4 patienter (3,2%) trappade upp till och stannade på dosen 1,8 mg, 4 patienter (3,2%) trappade upp till och stannade på dosen 1,2 mg och 3 patienter (2,4%) stannade på dosen 0,6 mg.

Inga effekter på tillväxt eller pubertetsutveckling hittades efter 56 veckors behandling.

En 16-veckors dubbelblind, 36-veckors öppen studie genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av liraglutid hos pediatriska patienter med Prader-Willis syndrom och obesitas.

Studien omfattade 32 patienter från 12 år till < 18 år (del A) och 24 patienter från 6 år till < 12 år (del B). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 att få liraglutid eller placebo. Patienter med en kroppsvikt under 45 kg började dosupptrappning vid en lägre dos; 0,3 mg istället för 0,6 mg och trappade upp till en högsta dos på 2,4 mg.

Den uppskattade behandlingsskillnaden i genomsnittligt BMI SDS vid 16 veckor (del A: -0,20 vs -0,13, del B: -0,50 vs -0,44) och 52 veckor (del A: -0,31 vs -0,17, del B: -0,73 vs -0,67) var liknande med liraglutid och placebo.

Inga ytterligare säkerhetsproblem sågs i studien.

En 56-veckors dubbelblind studie med 82 barn, 6 till <12 år, med obesitas randomiserades 2:1 till liraglutid 3,0 mg eller placebo en gång dagligen. Alla patienter fick rådgivning om hälsosam kost och fysisk aktivitet genom hela studien.

Vid behandlingens slut (vecka 56), var förbättring av BMI med liraglutid överlägsen och kliniskt signifikant jämfört med placebo (se tabell 11). En högre andel av patienterna uppnådde en $\geq 5\%$ minskning av BMI med liraglutid jämfört med placebo (se tabell 11).

Tabell 11 SCALE KIDS 4392: Resultat vid vecka 56

	Liraglutid (N=56)	Placebo (N=26)	Liraglutid vs Placebo
BMI			
Baseline medelvärde BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Genomsnittlig förändring från baseline, % (95% CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56, -3,24)
Andel patienter med $\geq 5\%$ minskning i baseline BMI vid vecka 56, OR (95% CI)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36, 28,79)
Kroppsvikt			
Baseline, genomsnittlig kroppsvikt, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Genomsnittlig förändring från baseline, % (95% CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

BMI: Body mass index, SD: standardavvikelse, CI: Konfidensintervall. För BMI och kroppsvikt, är baseline-värden medelvärden, förändring från baseline vid vecka 56 är beräknade medelvärden (minsta kvadratmetoden), och behandlingskontraster vid vecka 56 beräknade behandlingsskillnader. Beräknade oddskvoter visas för andelen patienter som förlorat $\geq 5\%$ i baseline BMI vid vecka 56. ANCOVA: Behandlingssvar vid vecka 56 analyserades med en modell för kovarians med randomiserad behandling, stratifieringsgrupper (kön och Tanner-stadium vid baseline) och interaktionen mellan stratifieringsgrupper som faktorer och baseline för respektive effektmått som kovariat. RD-MI: Saknade observationer imputerades från kvarvarande deltagare oavsett randomiserad behandlingsarm, multipel (x1000).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Liraglutid absorberas långsamt efter subkutan administrering. Maximal koncentration uppnås cirka 11 timmar efter administrering. Den genomsnittliga steady state-koncentrationen av liraglutid ($AUC_{t/24}$) var cirka 31 nmol/l i patienter med obesitas (BMI 30-40 kg/m²) efter administrering av 3 mg liraglutid. Liraglutidexponeringen ökade proportionerligt med dosen. Den absoluta biotillgängligheten för liraglutid efter subkutan administrering är cirka 55%.

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen efter subkutan administrering är 20-25 l (för en person som väger cirka 100 kg). Liraglutid binder i stor utsträckning till plasmaprotein (> 98%).

Biotransformation

Under 24 timmar efter administrering av en engångsdos av [³H]-liraglutid till friska försökspersoner var huvudkomponenten i plasma intakt liraglutid. Två mindre plasmametaboliter detekterades ($\leq 9\%$ och $\geq 5\%$ av den totala plasmaexponeringen för radioaktivitet).

Eliminering

Liraglutid metaboliseras i kroppen på liknande sätt som stora proteiner utan något specifikt organ som huvudsaklig elimineringsväg. Efter en [³H]-liraglutiddos påvisades ingen intakt liraglutid i urin eller feces. Endast en liten del av den administrerade radioaktiviteten utsöndrades som liraglutidrelaterade metaboliter i urin och feces (6% respektive 5%). Radioaktiviteten i urin respektive feces utsöndrades i huvudsak under de första 6-8 dagarna och motsvarade tre metaboliter i mindre mängd.

Genomsnittlig clearance efter subkutan administrering av liraglutid är cirka 0,9-1,4 l/timme med en halveringstid för elimineringen på cirka 13 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en populationfarmakokinetisk analys av data från patienter med övervikt och obesitas (18–82 år). Ingen dosjustering krävs på grund av ålder.

Kön

Baserat på resultat av populationfarmakokinetiska analyser har kvinnor 24% lägre viktjusterad clearance av liraglutid jämfört med män. Baserat på data om exponeringsrespons är ingen dosjustering baserad på kön nödvändig.

Etnisk tillhörighet

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys med försökspersoner med obesitas och övervikt från grupperingarna vit, svart, asiatisk och latinamerikansk/icke-latinamerikansk.

Kroppsvikt

Exponeringen för liraglutid minskar med en ökning av baseline-kroppsvikt. Den dagliga dosen om 3,0 mg liraglutid gav adekvat systemisk exponering i kroppsviktsintervallet 60-234 kg som utvärderades för exponeringsrespons i de kliniska prövningarna. Liraglutidexponering har inte studerats på patienter med kroppsvikt > 234 kg.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för liraglutid utvärderades för patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion i en studie med engångsdoser (0,75 mg). Liraglutidexponeringen minskades med 13-23% hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska försökspersoner. Exponeringen var signifikant lägre (44%) hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass > 9).

Nedsatt njurfunktion

Liraglutidexponeringen minskades hos patienter med nedsatt njurfunktion i jämförelse med personer med normal njurfunktion i en studie med engångsdoser (0,75 mg).

Liraglutidexponeringen minskade med 33%, 14%, 27% respektive 26% hos patienter med lindrigt (kreatininclearance, CrCl 50-80 ml/min), måttligt (CrCl 30-50 ml/min) och svårt (CrCl < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion respektive vid terminal njursvikt som kräver dialys.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper för liraglutid 3,0 mg utvärderades i kliniska studier för ungdomar med obesitas i åldern 12 upp till 18 år (134 patienter, kroppsvikt 62–178 kg).

Liraglutidexponeringen hos ungdomar (i åldern 12 upp till 18 år) var liknande den hos vuxna med obesitas.

Farmakokinetiska egenskaper för liraglutid 3,0 mg utvärderades också i kliniska studier hos barn med obesitas i åldern 6 till under 12 år (59 patienter, kroppsvikt 35–114 kg). Exponeringen för liraglutid hos barn (6 till under 12 år) var högre än hos vuxna och ungdomar. Efter korrigering för kroppsvikt var exponeringen likartad med den hos vuxna och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Icke-letala tumörer i sköldkörteln C-celler påträffades vid 2-års karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Hos råttor sågs ingen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Sådana tumörer påträffades inte hos apor som behandlades under 20 månader. Förekomsten hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Sannolikt är relevansen för människa låg, men kan inte helt uteslutas. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer har påträffats.

Djurstudier visar inga direkta skadliga effekter på fertiliteten, men vid de högsta doserna ökade antalet förekomster av tidig embryodöd. Behandling med liraglutid under mellersta delen av dräktigheten resulterade i viktnedgång för modern och minskad tillväxt för fostret med obestämda effekter på revbenen hos råttor och missbildningar i skelettet hos kanin. Den neonatala tillväxten var reducerad hos råttor under den tid de exponerades för liraglutid och kvarstod efter avvänjningsperioden i högdosgruppen. Det är okänt om den reducerade tillväxten hos ungarna orsakades av minskat diande på grund av en direkt GLP-1-effekt eller av reducerad mjölkproduktion på grund av minskat kaloriintag.

Hos unga råttor orsakade liraglutid fördröjd sexuell mognad hos både hanar och honor vid klinisk relevant exponering. Dessa fördröjningar hade ingen inverkan på fertiliteten och reproduktionskapaciteten hos någon av könen eller honornas förmåga att upprätthålla graviditet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat

Propylenglykol (E1520)

Fenol

Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ämnen som tillsätts Byesilor kan orsaka nedbrytning av liraglutid. I avsaknad av blandbarhetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter första användning: 1 månad

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras åtskilt från frysacket.

Efter första användningen: Förvaras vid högst 30°C eller i kylskåp (2°C–8°C).

Sätt tillbaka locket på pennan för att skydda mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Byesilor levereras som en färglös typ I-glas ampull med en kolvpropp av bromobutylgummi monterad i en injektionspenna, med en ljusblå kropp med lila knapp och vit dosratt med grått skruvlock.

Varje penna innehåller 3 ml lösning, vilket ger 30 doser på 0,6 mg eller 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg eller 7 doser på 2,4 mg eller 6 doser på 3,0 mg.

Förpackningsstorlekar på 1, 2, 3, 5 eller 10 (2x5) flerpack förfyllda pennor.

Alla förpackningsstorlekar kommer eventuellt inte att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inte användas om den inte är klar och färglös eller nästan färglös. Byesilor ska inte användas om den har varit fryst.

Byesilor kan administreras med nålar upp till en längd på 8 mm och så tunna som 32G. Pennan är avsedd att användas med engångsnålar (med standardiserad universalgänga för pennnålen). Nålar ingår inte.

Patienten ska rådas att kasta injektionsnålen efter varje injektion och förvara pennan utan en injektionsnål. Detta förhindrar kontaminering, infektion och läckage. Det säkerställer också att doseringen är korrekt.

Allt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68784

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-25

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-15