

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Victoza 6 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 6 mg liraglutid\*. Én fyldt pen indeholder 18 mg liraglutid i 3 ml.

\* Human GLP-1-analog (glukagon-lignende peptid-1) fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i *Saccharomyces cerevisiae*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs eller næsten farveløs, isotonisk opløsning; pH=8,15.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Victoza er indiceret som et supplement til kost og motion til voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret

- som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer
- som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.

For forsøgsresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

For at forbedre den gastrointestinale tolerance er startdosis 0,6 mg liraglutid dagligt. Efter mindst én uge skal dosis øges til 1,2 mg. Det forventes, at nogle patienter kan have gavn af en dosisøgning fra 1,2 mg til 1,8 mg, og baseret på det kliniske respons kan dosis, efter mindst én uge, øges til 1,8 mg for yderligere at forbedre den glykæmiske kontrol. Daglige doser på over 1,8 mg anbefales ikke.

Når Victoza anvendes som supplement til et sulfonylurinstof eller insulin, skal det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin for at mindske risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4). Kombinationsbehandling med sulfonylurinstof er kun begrundet til voksne patienter.

Selv-monitorering af glucose i blodet er ikke nødvendig for at justere patientens dosis af Victoza. Selv-monitorering af glucoseniveauet i blodet er nødvendig for at tilpasse dosis af sulfonylurinstof og insulin, især når behandlingen med Victoza påbegyndes, og insulindosen reduceres. En gradvis reduktion af insulindosen anbefales.

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre patienter (>65 år)*

Dosisjustering, baseret på alder, er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, og Victoza anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering anbefales ikke for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Victoza anbefales ikke til brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Dosisjustering er ikke nødvendig for unge og børn i alderen 10 år og derover. Der er ingen tilgængelig data for børn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### Administrationsmåde

Victoza må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Victoza administreres én gang dagligt på et vilkårligt tidspunkt, der er uafhængigt af måltider, og kan injiceres subkutant i abdomen, i låret eller i overarmen. Injektionssted og -tidspunkt kan ændres uden dosisjustering. Det er dog at foretrække, at Victoza injiceres på omtrent samme tidspunkt hver dag, når det bedst egnede tidspunkt er valgt. Yderligere anvisninger vedrørende administration findes i pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet under pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Liraglutid må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Liraglutid er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose er indberettet hos insulinafhængige patienter efter hurtig seponering eller dosisreduktion af insulin (se pkt. 4.2).

Der er ingen erfaring med behandling af patienter med kongestiv hjerteinsufficiens i NYHA-klasse IV (New York Heart Association), og liraglutid anbefales derfor ikke til disse patienter.

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom og diabetisk gastroparese. Brug af liraglutid anbefales ikke til disse patienter, da det er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré.

#### Akut pankreatitis

Der er observeret akut pankreatitis i forbindelse med brugen af GLP-1-receptoragonister. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal liraglutid seponeres; og hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med liraglutid ikke påbegyndes igen (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### Thyroidea-relateret sygdom

Thyroidea-relaterede bivirkninger, f.eks. struma, er blevet rapporteret i kliniske studier, og særligt hos patienter med allerede eksisterende thyroideasygdom. Liraglutid skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

## Hypoglykæmi

Patienter der får liraglutid i kombination med sulfonylurinstof eller insulin, kan have øget risiko for hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Risikoen for hypoglykæmi kan mindskes ved at reducere patientens dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

## Dehydrering

Hos patienter behandlet med liraglutid er tegn og symptomer på dehydrering, inklusive nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt, blevet indrapporteret. Patienter der behandles med liraglutid, skal informeres om den potentielle risiko for dehydrering i relation til bivirkninger fra mave-tarm-kanalen og tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

## Hjælpstoffer

Victoza indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, hvilket betyder, at lægemidlet stort set er 'natriumfrit'.

## Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro* har liraglutid udvist meget lavt potentiale for involvering i farmakokinetisk interaktion med andre aktive stoffer relateret til cytochrom P450 og plasmaproteinbinding.

Den mindre forsinkelse af ventrikeltømningen, som liraglutid forårsager, kan påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler. Interaktionsundersøgelser har ikke påvist nogen klinisk relevant forsinkelse af absorptionen, og derfor er det ikke nødvendigt at justere dosis. Enkelte patienter behandlet med liraglutid rapporterede om mindst én episode af svær diarré. Diarré kan påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler.

## Warfarin og andre coumarinderivater

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser. En klinisk relevant interaktion med aktive stoffer med lav opløselighed eller med et snævert terapeutisk indeks, såsom warfarin, kan ikke udelukkes. Ved initiering af behandling med liraglutid hos patienter i behandling med warfarin eller andre coumarinderivater anbefales hyppigere overvågning af INR (*International Normalised Ratio*).

## Paracetamol

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for paracetamol efter én dosis på 1.000 mg. Paracetamols  $C_{\max}$  blev reduceret med 31%, og medianværdien for  $t_{\max}$  blev forsinket med op til 15 min. Dosisjustering ved samtidig brug af paracetamol er ikke nødvendig.

## Atorvastatin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for atorvastatin i klinisk relevant grad efter administration af én dosis på 40 mg atorvastatin. Justering af atorvastatindosis er derfor ikke nødvendig ved administration sammen med liraglutid. Atorvastatins  $C_{\max}$  blev reduceret med 38%, og medianværdien for  $t_{\max}$  blev forsinket fra 1 time til 3 timer med liraglutid.

### Griseofulvin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for griseofulvin efter administration af én dosis på 500 mg griseofulvin. Griseofulvins  $C_{\max}$  blev øget med 37%, mens medianværdien for  $t_{\max}$  var uændret. Dosisjustering for griseofulvin og andre forbindelser med lav opløselighed og høj permeabilitet er ikke nødvendig.

### Digoxin

Administration af én dosis på 1 mg digoxin sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for digoxin på 16%, og  $C_{\max}$  blev reduceret med 31%. Medianværdien for  $t_{\max}$  for digoxin blev forsinket fra 1 time til 1,5 time. Baseret på disse resultater er dosisjustering af digoxin ikke nødvendig.

### Lisinopril

Administration af én dosis på 20 mg lisinopril sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for lisinopril på 15%, og  $C_{\max}$  blev reduceret med 27%. Medianværdien for  $t_{\max}$  for lisinopril sammen med liraglutid blev forsinket fra 6 timer til 8 timer. Baseret på disse resultater er dosisjustering af lisinopril ikke nødvendig.

### Oral kontraception

Liraglutid sænkede  $C_{\max}$  for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis 12% og 13% efter administration af én dosis af et oralt kontraceptionsmiddel.  $T_{\max}$  blev forsinket med 1,5 time med liraglutid for begge forbindelser. Der var ingen klinisk relevant virkning på den overordnede eksponering for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Det forventes derfor ikke, at kontraceptionsmidlernes virkning påvirkes ved samtidig administration med liraglutid.

### Insulin

Der blev ikke observeret farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner mellem liraglutid og insulin detemir, når en enkelt dosis insulin detemir 0,5 E/kg blev administreret sammen med liraglutid 1,8 mg ved *steady state* hos patienter med type 2-diabetes.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er udelukkende blevet udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Data for anvendelse af liraglutid til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Liraglutid må ikke anvendes under graviditet, og det anbefales at anvende insulin i stedet. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller der konstateres graviditet, bør Victoza seponeres.

### Amning

Det vides ikke, om liraglutid udskilles i modermælken. Dyreforsøg har påvist, at liraglutid og metabolitter, der er nært strukturelt beslægtede, kun i ringe omfang udskilles i modermælken. Ikke-kliniske undersøgelser har påvist en behandlingsrelateret reduktion af neonatal vækst hos diende rotteunger (se pkt. 5.3). På grund af den manglende erfaring må Victoza ikke anvendes under amning.

## Fertilitet

Udover et let fald i antallet af levedygtige implantationer indikerede studier hos dyr ikke nogen skadelig effekt hvad angår fertilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Victoza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør rådes til at udvise forsigtighed for at undgå hypoglykæmi, mens de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, særligt hvis Victoza anvendes i kombination med sulfonylurinstof eller insulin.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I fem store, langvarige kliniske fase 3a-studier blev over 2.500 voksne patienter behandlet med Victoza alene eller i kombination med metformin, sulfonylurinstof (med eller uden metformin) eller metformin med rosiglitazon.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under de kliniske studier var gastrointestinale forstyrrelser: Kvalme og diarré var meget almindelige, mens opkastning, konstipation, abdominalsmerter og dyspepsi var almindelige. Disse gastrointestinale bivirkninger kan forekomme hyppigere initialt i behandlingen. Bivirkningerne mindskes som regel inden for få dages eller ugers kontinuerlig behandling. Hovedpine og nasopharyngitis var ligeledes almindelige. Hypoglykæmi var endvidere almindelig, og meget almindelig ved brug af liraglutid i kombination med sulfonylurinstof. Svær hypoglykæmi blev primært observeret ved kombination med sulfonylurinstof.

#### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkninger, der blev rapporteret i langvarige kontrollerede fase 3a-forsøg, LEADER-studiet (et langvarigt kardiovaskulært endepunktsstudie) og fra spontane (postmarketing) rapporteringer. Hyppighederne for alle hændelser er beregnet på basis af deres forekomst i kliniske fase 3a-forsøg.

Hyppighederne er defineret som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

**Tabel 1 Bivirkninger i langvarige, kontrollerede fase 3a-forsøg, det langvarige kardiovaskulære endepunktsstudie (LEADER) og spontane (postmarketing) rapporteringer**

<b>MedDRA systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjældent</b>	<b>Meget sjældent</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Nasofaryngitis Bronkitis			
Immunsystemet				Anafylaktiske reaktioner	
Metabolisme og ernæring		Hypoglykæmi Anoreksi Nedsat appetit	Dehydrering		
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed	Dysgeusi		
Hjerte		Øget hjertefrekvens			

MedDRA systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Diarré	Opkastning Dyspepsi Smerter i øvre abdomen Konstipation Gastritis Flatulens Abdominal distension Gastroøsofageal reflukssygdom Abdominalt ubehag Tandpine	Forsinket ventrikeltømmning	Intestinal obstruktion	Pankreatitis (inklusive nekrotiserende pankreatitis)
Lever og galdeveje			Cholelithiasis Cholecystitis		
Hud og subkutane væv		Udslæt	Urticaria Pruritus		
Nyrer og urinveje			Nedsat nyrefunktion Nyresvigt, akut		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Reaktioner på injektionsstedet	Utilpashed		
Undersøgelser		Forhøjet lipase* Forhøjet amylase*			

\*Fra kontrollerede fase 3b og 4 kliniske studier, hvor kun disse blev målt.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I et klinisk studie med liraglutid som monoterapi var de rapporterede hypoglykæmirater for liraglutid lavere end de rapporterede rater for patienter, der blev behandlet med en aktiv komparator (glimepirid). De hyppigst rapporterede bivirkninger var gastrointestinale sygdomme, infektioner og parasitære sygdomme.

#### *Hypoglykæmi*

De fleste bekræftede episoder af hypoglykæmi i de kliniske forsøg var af mindre karakter. Der blev ikke observeret episoder af alvorlig hypoglykæmi i forsøget med liraglutid som monoterapi. Alvorlig hypoglykæmi er ikke almindelig og er primært observeret, når liraglutid kombineres med sulfonylurinstof (0,02 hændelser/patientår). Der blev observeret meget få episoder (0,001 hændelser/patientår) med administration af liraglutid i kombination med andre orale antidiabetika end sulfonylurinstoffer. Risikoen for hypoglykæmi er lav ved kombineret brug af basalinsulin og liraglutid (1,0 hændelser per patientår, se pkt. 5.1). I LEADER-studiet blev alvorlige hypoglykæmiske episoder indrapporteret mindre hyppigt med liraglutid *versus* placebo (1,0 *versus* 1,5 hændelser pr. 100 patientår; estimeret rate ratio 0,69 [0,51–0,93]) (se pkt. 5.1). For patienter behandlet med forblandet insulin ved *baseline*, og som minimum i de efterfølgende 26 uger, var forekomsten af alvorlig hypoglykæmi for både liraglutid og placebo 2,2 hændelser pr. 100 patientår.

#### *Gastrointestinale bivirkninger*

Ved brug af liraglutid i kombination med metformin rapporterede 20,7% af patienterne om mindst én episode med kvalme, mens 12,6% af patienterne rapporterede om mindst én episode med diarré. Ved brug af liraglutid i kombination med sulfonylurinstof rapporterede 9,1% af patienterne om mindst én episode med kvalme, mens 7,9% af patienterne rapporterede om mindst én episode med diarré. De fleste episoder var lette til moderate og forekom dosisafhængigt. Med fortsat behandling blev hyppigheden og sværhedsgraden reduceret hos de fleste patienter, der initialt havde haft kvalme.

Patienter >70 år kan få flere gastrointestinale bivirkninger ved behandling med liraglutid. Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance henholdsvis 60-90 ml/min og 30-59 ml/min) kan opleve flere gastrointestinale bivirkninger, når de behandles med liraglutid.

#### *Cholelithiasis og cholecystitis*

Der er rapporteret om få tilfælde af cholelithiasis (0,4%) og cholecystitis (0,1%) under langvarige, kontrollerede kliniske fase 3a-forsøg med liraglutid. I LEADER-studiet var hyppigheden af cholelithiasis og cholecystitis henholdsvis 1,5% og 1,1% for liraglutid og 1,1% og 0,7% for placebo (se pkt. 5.1).

#### *Seponering*

Forekomsten af seponering på grund af bivirkninger var 7,8% for patienter behandlet med liraglutid og 3,4% for komparatorbehandlede patienter i de langvarige, kontrollerede studier (26 uger eller længere). De bivirkninger, der hyppigst førte til seponering for patienter behandlet med liraglutid, var kvalme (2,8% af patienterne) og opkastning (1,5%).

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

Der er rapporteret om reaktioner på injektionsstedet hos ca. 2% af de patienter, der fik Victoza i de langvarige, kontrollerede studier (26 uger eller længere). Reaktionerne var i reglen milde.

#### *Pankreatitis*

Der er rapporteret om få tilfælde af akut pankreatitis (<0,2%) under de langvarige, kontrollerede kliniske fase 3-studier med Victoza. Pankreatitis er også blevet rapporteret ved brug efter markedsføring. I LEADER-studiet var hyppigheden af akut pankreatitis, der blev bekræftet ved ekstern ekspertvurdering, henholdsvis 0,4% for liraglutid og 0,5% for placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Allergiske reaktioner*

Allergiske reaktioner inklusive urticaria, udslæt og pruritus er blevet rapporteret ved brug af Victoza efter markedsføring

Få tilfælde af anafylaktiske reaktioner med yderligere symptomer som hypotension, palpitationer, dyspnø og ødem er blevet rapporteret ved brug af Victoza efter markedsføring. Der er rapporteret om få tilfælde (0,05%) af angioødem under alle langvarige kliniske forsøg med Victoza.

#### *Pædiatrisk population*

Generelt var hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos unge og børn i alderen 10 år og derover sammenlignelig med det, som blev observeret hos den voksne population. Hyppigheden af bekræftede hypoglykæmiske hændelser var højere med liraglutid (0,58 hændelser/patientår) sammenlignet med placebo (0,29 hændelser/patientår). Hos patienter, der blev behandlet med insulin forinden en bekræftet hypoglykæmisk hændelse, var hyppigheden højere med liraglutid (1,82 hændelser/patientår) sammenlignet med placebo (0,91 hændelser/patientår). Der forekom ingen alvorlige hypoglykæmiske hændelser i gruppen behandlet med liraglutid.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Fra kliniske studier og ved brug efter markedsføring er der blevet rapporteret om overdosering med op til 40 gange (72 mg) den anbefalede vedligeholdelsesdosis. Indrapporterede hændelser inkluderede svær kvalme, opkastning, diarré og alvorlig hypoglykæmi.

I tilfælde af overdosis bør der initieres passende understøttende behandling baseret på patientens kliniske tegn og symptomer. Patienten bør observeres for kliniske tegn på dehydrering og blodglukose bør monitoreres.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug ved diabetes, glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-analoger. ATC-kode: A10BJ02

#### Virkningsmekanisme

Liraglutid er en GLP-1-analog med 97% sekvenshomologi til humant GLP-1, der bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren. GLP-1-receptoren er mål for det native GLP-1, et endogent inkretinhormon, der potentiører glucoseafhængig insulinsekretion fra de pankreatiske betaceller. I modsætning til det native GLP-1 har liraglutid en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker, der gør det egnet til dosering én gang dagligt. Efter subkutan administration er den langvarige virkningsprofil baseret på tre mekanismer: selvassociering, der resulterer i langsom absorption; binding til albumin; samt højere enzymstabilitet for DPP-4- og NEP-enzymene (dipeptidylpeptidase-4 og neutral endopeptidase), hvilket resulterer i lang plasmahalveringstid.

Virkningen af liraglutid medieres via en specifik interaktion med GLP-1-receptorerne, hvilket fører til en stigning i cAMP (cyklisk adenosinmonofosfat). Liraglutid stimulerer insulinsekretionen glucoseafhængigt. Samtidig sænker liraglutid en uhensigtsmæssigt høj glukagonsekretion, ligeledes glucoseafhængigt. Når glucoseniveauet i blodet er højt, stimuleres insulinsekretionen således, mens glukagonsekretionen hæmmes. Omvendt mindsker liraglutid insulinsekretionen under hypoglykæmi uden at hæmme glukagonsekretionen. Sænkingsmekanismen for glucose i blodet involverer desuden en mindre forsinkelse af ventrikeltømning. Liraglutid reducerer legemsvægt og kropsfedtmasse gennem mekanismer, der involverer reduceret sult og nedsat energiindtag.

GLP-1 er en fysiologisk regulator af appetit og fødeindtagelse, men den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldstændigt klarlagt.

I dyreforsøg førte perifer administration (i ekstremitet) af liraglutid til optagelse i specifikke hjerneregioner involveret i appetitreguleringen. Liraglutid forstærkede væsentlige mæthedssignaler og svækkede væsentlige sultsignaler, via specifik aktivering af GLP-1-receptoren (GLP-1R), hvilket fører til nedsat legemsvægt.

GLP-1-receptorer udtrykkes også specifikke steder i hjertet, vaskulaturen, immunsystemet og nyrerne. I musemodeller af aterosklerose forhindrede liraglutid progression af aortisk plaque og reducerede inflammation i plaques. Liraglutid havde desuden en gavnlige virkning på plasmalipider. Liraglutid reducerede ikke plaque-størrelsen ved allerede etablerede plaques.

#### Farmakodynamiske virkninger

Liraglutid har en virkningsvarighed på 24 timer og forbedrer den glykæmiske kontrol ved at sænke fasteglucose i blodet og den postprandiale glucose i blodet hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en essentiel del af behandlingen af type 2-diabetes.

Der blev udført fem dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede kliniske fase 3a-studier hos voksne for at vurdere virkning af liraglutid på den glykæmiske kontrol (Tabel 2). Behandling med liraglutid gav klinisk og statistisk signifikante forbedringer af glykosyleret hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), fasteplasmagluose og postprandial glucose sammenlignet med placebo.

Studierne omfattede 3.978 eksponerede patienter med type 2-diabetes mellitus (2.501 patienter behandlet med liraglutid), 53,7% mænd og 46,3% kvinder. 797 patienter (508 behandlet med liraglutid) var  $\geq 65$  år, og 113 patienter (66 behandlet med liraglutid) var  $\geq 75$  år.

Yderligere studier, som inkluderede 1.901 patienter, blev udført med liraglutid: Fire ikke-blindede, randomiserede, kontrollerede kliniske studier (som inkluderede henholdsvis 464, 658, 323 og 177 patienter) og ét dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret klinisk studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og moderat nedsat nyrefunktion (279 patienter).

Der blev også udført et stort kardiovaskulært endepunktsstudie (LEADER-studiet) med liraglutid, der inkluderede 9.340 patienter med type 2-diabetes mellitus og høj kardiovaskulær risiko.

- Glykæmisk kontrol

#### *Monoterapi*

52 ugers monoterapi med liraglutid resulterede i statistisk signifikante og vedvarende reduktioner i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med glimepirid 8 mg (-0,84% for 1,2 mg, -1,14% for 1,8 mg *versus* -0,51% for komparator) hos patienter, som tidligere blev behandlet med enten kost og motion eller monoterapi med orale antidiabetika, hvor dosis ikke var mere end halvdelen af den maksimale dosis (Tabel 2).

#### *Kombination med orale antidiabetika*

26 ugers kombinationsterapi med liraglutid og metformin, glimepirid eller metformin og rosiglitazon eller SGLT2i  $\pm$  metformin resulterede i statistisk signifikante og vedvarende reduktioner af HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med patienter, der modtog placebo (Tabel 2).

**Tabel 2 Kliniske fase 3-studier med liraglutid som monoterapi (52 uger) og i kombination med orale antidiabetika (26 uger)**

	N	Middel <i>baseline</i> HbA <sub>1c</sub> (%)	Middel HbA <sub>1c</sub> ændring fra <i>baseline</i> (%)	Patienter (%) der opnåede HbA <sub>1c</sub> <7%	Middel <i>baseline</i> vægt (kg)	Middel vægt ændring fra <i>baseline</i> (kg)
<b><i>Monoterapi</i></b>						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 <sup>1</sup> , 58,3 <sup>3</sup>	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 <sup>1</sup> , 62,0 <sup>3</sup>	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/day	248	8,23	-0,51	27,8 <sup>1</sup> , 30,8 <sup>3</sup>	93,3	1,12
<b><i>Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag)</i></b>						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 <sup>†</sup>	35,3 <sup>1</sup> , 52,8 <sup>2</sup>	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 <sup>†</sup>	42,4 <sup>1</sup> , 66,3 <sup>2</sup>	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 <sup>1</sup> , 22,5 <sup>2</sup>	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/dag	242	8,4	-0,98	36,3 <sup>1</sup> , 56,0 <sup>2</sup>	89,0	0,95
<b><i>Tillægsbehandling til glimepirid (4 mg/dag)</i></b>						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 <sup>1</sup> , 57,4 <sup>2</sup>	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 <sup>1</sup> , 55,9 <sup>2</sup>	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 <sup>1</sup> , 11,8 <sup>2</sup>	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/dag	231	8,4	-0,44	21,9 <sup>1</sup> , 36,1 <sup>2</sup>	80,6	2,11
<b><i>Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg to gange dagligt)</i></b>						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 <sup>1</sup>	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 <sup>1</sup>	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 <sup>1</sup>	98,5	0,60

	N	Middel <i>baseline</i> HbA <sub>1c</sub> (%)	Middel HbA <sub>1c</sub> ændring fra <i>baseline</i> (%)	Patienter (%) der opnåede HbA <sub>1c</sub> <7%	Middel <i>baseline</i> vægt (kg)	Middel vægt ændring fra <i>baseline</i> (kg)
<b>Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag) + glicepirid (4 mg/dag)</b>						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 <sup>1</sup>	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 <sup>1</sup>	85,4	-0,42
Insulin glargin <sup>4</sup>	232	8,1	-1,09	45,8 <sup>1</sup>	85,2	1,62
<b>Tillægsbehandling til SGLT2i<sup>5</sup> ± metformin (≥1.500 mg/dag)</b>						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

\*Superioritet (p<0,01) *versus* aktiv komparator; \*\*Superioritet (p<0,0001) *versus* aktiv komparator;

\*\*\*Superioritet (p<0,001) *versus* aktiv komparator; <sup>1</sup>Non-inferioritet (p<0,0001) *versus* aktiv komparator

<sup>1</sup>alle patienter; <sup>2</sup>tidligere monoterapi med orale antidiabetika; <sup>3</sup>patienter tidligere behandlet med kost

<sup>5</sup>Victoza tillægsbehandling til SGLT2i blev undersøgt for alle godkendte doseringer af SGLT2i

<sup>4</sup>doseringen af insulin glargin var åben, og blev foretaget i henhold til Vejledning for titrering af insulin glargin. Titrering af insulin glargin-dosis blev administreret af patienten efter instruktion fra investigator:

### Vejledning for titrering af insulin glargin

Egen FPG-måling	Stigning i insulin glargin dosis (IE)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) <i>Target</i>	Ingen justering
>5,5 og <6,7 mmol/l (>100 og <120 mg/dl)	0–2 IE <sup>a</sup>
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IE

<sup>a</sup> Jævnfør investigators individuelle anbefalinger ved det foregående besøg, f.eks. afhængigt af om patienten har haft hypoglykæmi.

### Kombination med insulin

I et 104 ugers klinisk studie opnåede 57% af de patienter med type 2-diabetes, der blev behandlet med insulin degludec i kombination med metformin, et *target* HbA<sub>1c</sub> på <7%, og de resterende patienter fortsatte i et 26 ugers åbent studie og blev randomiseret til at tilføje liraglutid eller en enkelt dosis insulin aspart (i forbindelse med hovedmåltidet). I armen med insulin degludec + liraglutid blev insulindosis reduceret med 20% for at minimere risikoen for hypoglykæmi. Tillæg af liraglutid resulterede i en statistisk signifikant større reduktion af HbA<sub>1c</sub> (-0,73% for liraglutid *versus* -0,40% for komparator) og legemsvægt (-3,03 kg *versus* 0,72 kg). Hyppigheden af hypoglykæmiske episoder (per eksponeringsår) var statistisk signifikant lavere når liraglutid blev givet i tillæg, i forhold til når en enkelt dosis insulin aspart blev tilføjet (1,0 *versus* 8,15; ratio: 0,13; 95% CI: 0,08 til 0,21).

I et 52 ugers klinisk studie blev insulin detemir givet i tillæg til liraglutid 1,8 mg og metformin til patienter, som ikke opnåede glykæmisk kontrol med liraglutid og metformin alene, hvilket resulterede i en reduktion af HbA<sub>1c</sub> i forhold til *baseline* på 0,54% *versus* 0,20% i liraglutid 1,8 mg + metformin-kontrolgruppen. Vægttab var opretholdt. Der var en mindre stigning i hyppigheden af mindre hypoglykæmiske episoder (0,23 *versus* 0,03 hændelser per patientår).

I LEADER-studiet (se underafsnittet Kardiovaskulær vurdering) var 873 patienter på forblandet insulin (med eller uden orale antidiabetika) ved *baseline* og som minimum i de efterfølgende 26 uger. Middel HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 8,7% for liraglutid og placebo. I uge 26 var den estimerede middellændring i HbA<sub>1c</sub> -1,4% og -0,5% for henholdsvis liraglutid og placebo med en estimeret behandlingsforskel på -0,9 [-1,00; -0,70]<sub>95% CI</sub>. Sikkerhedsprofilen for liraglutid i kombination med forblandet insulin var generelt sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev observeret for placebo i kombination med forblandet insulin (se pkt. 4.8).

### Brug hos patienter med nedsat nyrefunktion

I et dobbeltblindet studie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af liraglutid 1,8 mg, som tillægsbehandling til insulin og/eller orale antidiabetika hos patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion, *versus* placebo var liraglutid bedre end placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter

26 uger (-1,05% *versus* -0,38%). Signifikant flere patienter opnåede et HbA<sub>1c</sub> på under 7% med liraglutid sammenlignet med placebo (52,8% *versus* 19,5%). Begge grupper oplevede en reduktion i kropsvægt: -2,4 kg med liraglutid *versus* -1,09 kg med placebo. Risikoen for hypoglykæmiske episoder var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Sikkerhedsprofilen for liraglutid var generelt svarende til hvad der er observeret i andre studier med liraglutid.

- Andel af patienter, der opnåede reduktioner af HbA<sub>1c</sub>  
Liraglutid alene resulterede i en statistisk signifikant større andel af patienter, der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% efter 52 ugers behandling sammenlignet med patienter som fik glimepirid (37,6% for 1,8 mg o 28,0% for 1,2 mg *versus* 16,2% for komparator).

Liraglutid i kombination med metformin, glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2i ± metformin resulterede i en statistisk signifikant større andel af patienter, der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% efter 26 uger, sammenlignet med patienter, som fik disse stoffer alene.

- Fasteplasmagluose  
Behandling med liraglutid alene og i kombination med et eller to orale antidiabetika resulterede i en reduktion af fasteplasmagluose på 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Denne reduktion blev observeret inden for de første to behandlingsuger.
- Postprandial glucose  
Liraglutid reducerede postprandial glucose for alle tre daglige måltider med 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).
- Betacellefunktion  
Kliniske studier med liraglutid indikerer en forbedring af betacellefunktionen baseret på målinger såsom homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA-B) og proinsulin/insulin-ratio. Der blev påvist forbedret første- og andenfase-insulinsekretion efter 52 ugers behandling med liraglutid hos en undergruppe af patienter med type 2-diabetes (n=29).
- Legemsvægt  
Behandling med liraglutid i kombination med metformin, metformin og glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2i med eller uden metformin var forbundet med en vedvarende vægtreduktion på mellem 0,86 kg og 2,62 kg sammenlignet med placebo.

Der blev observeret større vægtreduktioner for patienter med højere BMI ved *baseline*.

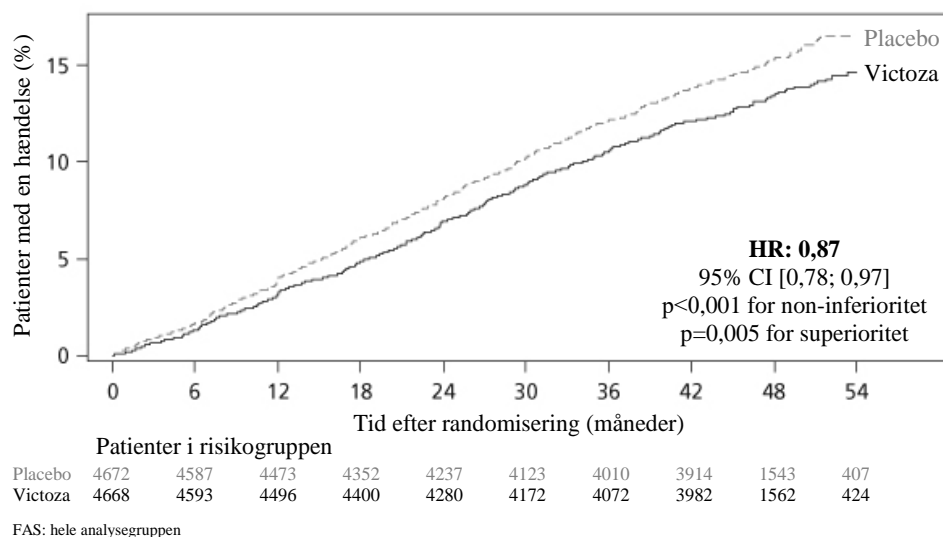
- Kardiovaskulær vurdering  
*Post hoc*-analyse af alvorlige større kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi) fra alle mellem- og længerevarende fase 2- og 3-studier (varende fra 26 til 100 uger), der inkluderede 5.607 patienter (3.651 eksponeret for liraglutid), viste ingen øget risiko for kardiovaskulære tilfælde (incidensratio på 0,75 (95% CI 0,35 til 1,63)) for liraglutid *versus* alle komparatorer.

LEADER-studiet (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) (vurdering af liraglutids effekt på kardiovaskulære endepunkter i diabetes) var et klinisk, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenterstudie. 9.340 patienter blev randomiseret til enten liraglutid (4.668) eller placebo (4.672), begge som supplement til standardbehandling af HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Det primære resultat eller den vitale status ved afslutningen af studiet var til stede for 99,7% og 99,6% af deltagerne randomiseret til henholdsvis liraglutid og placebo. Observationsvarigheden var mindst 3,5 år op til maksimalt 5 år. Studiepopulationen omfattede patienter ≥65 år (n=4.329) og ≥75 år (n=836), og patienter med let (n=3.907), moderat (n=1.934) eller svært (n=224) nedsat nyrefunktion. Gennemsnitsalderen var 64 år, og den gennemsnitlige BMI var 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Gennemsnitsvarigheden af diabetes var 12,8 år.

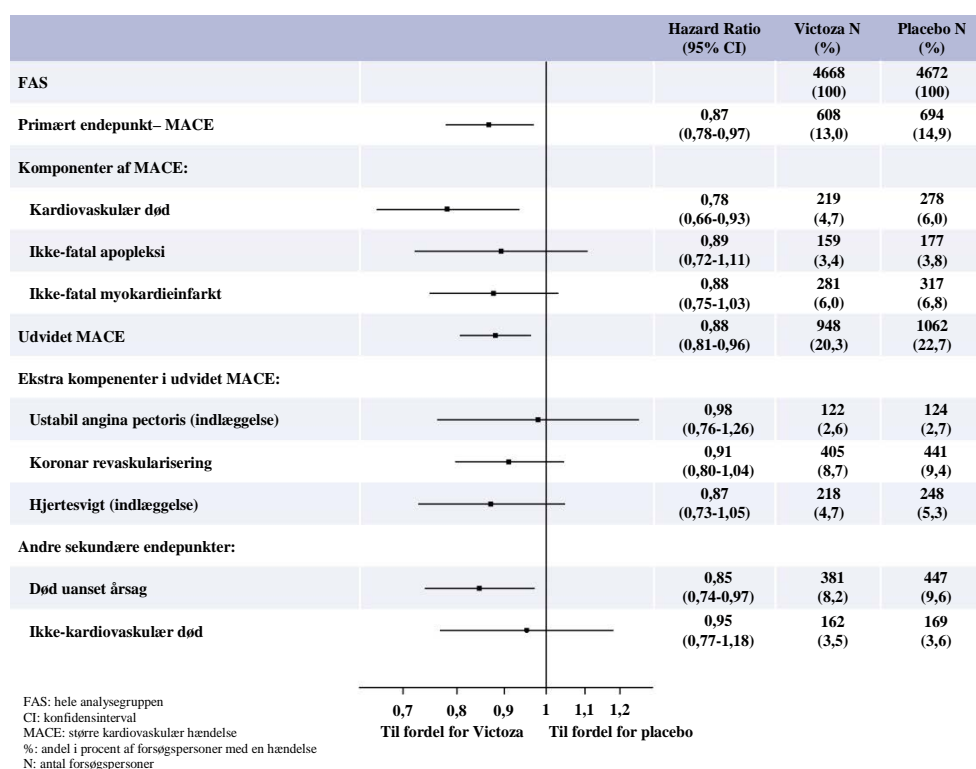
Det primære endepunkt var tiden fra randomisering til første forekomst af en større kardiovaskulær hændelse (MACE (*major adverse cardiovascular events*)): kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardie-

infarkt eller ikke-fatal apopleksi. Liraglutid var bedre end placebo til at forhindre MACE (Figur 1). Den estimerede *hazard*-ratio var konstant under 1 for alle 3 MACE-komponenter.

Liraglutid reducerede også risikoen for udvidet MACE (primær MACE, ustabil angina pectoris, der medførte indlæggelse, koronar revaskularisering eller indlæggelse på grund af hjertesvigt) og andre sekundære endepunkter betydeligt (Figur 2).



Figur 1: Kaplan Meier plot af tiden til første MACE – FAS-population



Figur 2: Forest plot af analyser af individuelle kardiovaskulære hændelsestyper – FAS-populationen

En signifikant og vedvarende reduktion i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til måned 36 blev observeret med liraglutid *versus* placebo givet som supplement til standardbehandlingen (-1,16% *versus* -0,77%; estimeret behandlingsforskel [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Behovet for behandlingsintensivering med insulin blev reduceret med 48% med liraglutid i forhold til placebo hos patienter, som endnu ikke havde fået insulin, ved *baseline* (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Blodtryk og hjertefrekvens

I løbet af fase 3a-studierne reducerede liraglutid det systoliske blodtryk med gennemsnitligt 2,3 til 6,7 mmHg fra *baseline*, og sammenlignet med den aktive komparator var reduktionen 1,9 til 4,5 mmHg.

Der er observeret en gennemsnitlig stigning i hjertefrekvens fra *baseline* på 2 til 3 slag i minuttet med liraglutid i langvarige kliniske studier, herunder LEADER. I LEADER-studiet blev der ikke observeret nogen langvarig klinisk indvirkning af den øgede hjertefrekvens på risikoen for kardiovaskulære hændelser.

- Mikrovaskulær evaluering

I LEADER-studiet omfattede de mikrovaskulære hændelser resultater for nefropati og retinopati. Analysen af tiden til første mikrovaskulære hændelse for liraglutid i forhold til placebo havde en HR på 0,84 [0,73; 0,97]. HR for liraglutid *versus* placebo var 0,78 [0,67; 0,92] for tiden til første nefropati-hændelse og 1,15 [0,87; 1,52] for tiden til første retinopati-hændelse.

- Immunogenicitet

Patienter kan udvikle anti-liraglutid-antistoffer efter behandling med liraglutid, hvilket er konsistent med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler indeholdende proteiner eller peptider. Gennemsnitligt udviklede 8,6% af patienterne antistoffer. Dannelse af antistoffer er ikke blevet forbundet med nedsat virkning af liraglutid.

### Pædiatrisk population

I et dobbeltblindet studie, hvor virkningen og sikkerheden af Victoza 1,8 mg *versus* placebo, som tillægsbehandling til metformin ± insulin hos unge og børn i alderen 10 år og derover med type-2 diabetes, blev sammenlignet, var Victoza bedre end placebobehandling til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 26 uger (-1,06, [-1,65; 0,46]). Behandlingsforskellen i HbA<sub>1c</sub> var 1,3% efter yderligere 26 ugers åben forlængelse af studiet, hvilket bekræfter den vedvarende glykæmiske kontrol med Victoza.

Virknings- og sikkerhedsprofilen for Victoza var sammenlignelig med den, som er observeret hos den voksne population i behandling med Victoza. Baseret på tilstrækkelig glykæmisk kontrol eller tolerabilitet forblev 30% af forsøgspersonerne på en dosis på 0,6 mg, 17% optrappede til en dosis på 1,2 mg og 53% optrappede til en dosis på 1,8 mg.

### Andre kliniske data

I et åbent studie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af liraglutid (1,2 mg og 1,8 mg) og sitagliptin (en DPP-4 inhibitor, 100 mg) hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (middel HbA<sub>1c</sub> 8,5%), var liraglutid ved begge doser statistisk bedre end sitagliptin til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 26 ugers behandling (-1,24%, -1,50% *versus* -0,90%, p<0,0001). Patienter, behandlet med liraglutid, oplevede en signifikant reduktion i kropsvægt sammenlignet med patienter, behandlet med sitagliptin (-2,9 kg og -3,4 kg *versus* -1,0 kg, p<0,0001). Et større antal patienter oplevede forbigående kvalme ved behandling med liraglutid sammenlignet med patienter behandlet med sitagliptin (20,8% og 27,1% for liraglutid *versus* 4,6% for sitagliptin). Reduktionerne i HbA<sub>1c</sub> og fordelene af liraglutid i forhold til sitagliptin, observeret efter 26 ugers behandling (1,2 mg og 1,8 mg), blev opretholdt efter 52 ugers behandling (-1,29% og -1,51% *versus* -0,88%, p<0,0001). Skift af patienter fra sitagliptin til liraglutid efter 52 ugers behandling resulterede i en yderligere og statistisk signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> (-0,24% og -0,45%, 95% CI: -0,41% til -0,07 og -0,67 til -0,23) ved uge 78, men en formel kontrolgruppe var ikke tilgængelig.

I et åbent studie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af 1,8 mg liraglutid én gang dagligt og 10 mikrogram exenatid to gange dagligt hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og/eller sulfonylurinstof (middel-HbA<sub>1c</sub> 8,3%), var liraglutid statistisk bedre end exenatid til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 26 uger (-1,12% *versus* -0,79%; estimeret behandlingsforskel: -0,33; 95% CI -0,47 til -0,18). Signifikant flere patienter opnåede HbA<sub>1c</sub> under 7% med liraglutid sammenlignet med exenatid (54,2% *versus* 43,4%, p=0,0015). Begge behandlinger resulterede i en gennemsnitlig reduktion i kropsvægt på ca. 3 kg. Skift af patienter fra exenatid til liraglutid efter

26 ugers behandling resulterede i en yderligere og statistisk signifikant reduktion af HbA<sub>1c</sub> (-0,32%, 95% CI: -0,41 til -0,24) i uge 40, men en formel kontrolgruppe var ikke tilgængelig. I løbet af de 26 uger var der 12 alvorlige bivirkninger ud af 235 patienter (5,1%), der fik liraglutid, og 6 alvorlige bivirkninger ud af 232 patienter (2,6%), der fik exenatid. Der var ikke et konsistent mønster i bivirkningerne i forhold til systemorganklasser.

I et åbent studie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af 1,8 mg liraglutid med 20 mikrogram lixisenatid hos 404 patienter, der er utilstrækkeligt kontrollerede med meformin (middel-HbA<sub>1c</sub> 8,4%), var liraglutid bedre end lixisenatid til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 26 ugers behandling (-1,83% *versus* -1,21%,  $p < 0,0001$ ). Signifikant flere patienter opnåede HbA<sub>1c</sub> under 7% med liraglutid sammenlignet med lixisenatid (74,2% *versus* 45,5%,  $p < 0,0001$ ), lige så vel som HbA<sub>1c</sub> *target* under eller lig med 6,5% (54,6% *versus* 26,2%,  $p < 0,0001$ ). Reduktion i kropsvægt blev observeret i begge behandlingsarme (-4,3 kg med liraglutid og -3,7 kg med lixisenatid). Bivirkninger i mave-tarmkanalen blev rapporteret oftere ved behandling med liraglutid (43,6% *versus* 37,1%).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Liraglutid absorberes langsomt efter subkutan administration. Maksimal koncentration nås 8-12 timer efter dosisadministration. Den maksimale koncentration af liraglutid blev estimeret til 9,4 nmol/l (gennemsnitlig legemsvægt cirka 73 kg) for én subkutan dosis liraglutid på 0,6 mg. Med 1,8 mg liraglutid var den gennemsnitlige *steady state*-koncentration liraglutid (AUC<sub>τ/24</sub>) cirka 34 nmol/l (gennemsnitlig legemsvægt cirka 76 kg). Eksponeringen for liraglutid aftager med stigende legemsvægt. Eksponeringen for liraglutid steg proportionelt med dosis. Den intraindividuelle variationskoefficient for liraglutids AUC var 11% efter administration af én dosis. Den absolutte biotilgængelighed for liraglutid er cirka 55% efter subkutan administration.

### Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter subkutan administration er 11-17 l. Middelfordelingsvolumen efter intravenøs administration af liraglutid er 0,07 l/kg. Liraglutid bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (>98%).

### Biotransformation

24 timer efter administration af én radioaktivt mærket [<sup>3</sup>H]-dosis af liraglutid hos raske forsøgspersoner var den største bestanddel i plasma intakt liraglutid. Der blev konstateret to mindre plasmametabolitter (≤9% og ≤5% af den samlede plasmaeksponering for radioaktivitet). Liraglutid metaboliseres på samme måde som store proteiner, uden at ét bestemt organ kan udpeges som den væsentligste elimineringsvej.

### Elimination

Efter en [<sup>3</sup>H]-dosis af liraglutid blev der ikke konstateret intakt liraglutid i urin eller fæces. Kun en mindre del af den indgivne radioaktivitet blev udskilt som metabolitter relateret til liraglutid i urin eller fæces (henholdsvis 6% og 5%). Radioaktiviteten i urin og fæces blev hovedsageligt udskilt i løbet af de første 6-8 dage og svarer til tre mindre metabolitter.

Middel-*clearance* efter subkutan administration af én dosis liraglutid er cirka 1,2 l/time med en halveringstid på cirka 13 timer.

### Særlige patientgrupper

#### *Ældre patienter*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner samt en analyse af farmakokinetiske data for patientgrupperne (18 til 80 år).

### *Køn*

Køn havde ingen klinisk betydende virkning på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af en analyse af farmakokinetiske data for mandlige og kvindelige patienter samt et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner.

### *Etnisk oprindelse*

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af en analyse af farmakokinetiske data for patientgrupper med hvide, farvede, asiatiske og latinamerikanske patienter.

### *Adipositas*

En farmakokinetisk analyse af patientgrupperne indikerer, at *body mass index* (BMI) ikke har nogen signifikant virkning på farmakokinetikken af liraglutid.

### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken af liraglutid blev vurderet hos patienter med varierende grader af nedsat leverfunktion i et enkelt-dosisstudie. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 13-23% hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Eksponeringen var signifikant lavere (44%) hos patienter med svært nedsat leverfunktion (*Child Pugh-score* >9).

### *Nedsat nyrefunktion*

Eksponeringen for liraglutid var reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 33%, 14%, 27% og 26% hos patienter med henholdsvis let (kreatinin-clearance (CrCl) 50-80 ml/min), moderat (CrCl 30-50 ml/min) og svært (CrCl <30 ml/min) nedsat nyrefunktion samt dialysekrævende terminal nyreinsufficiens.

Tilsvarende havde patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-59 ml/min, se pkt. 5.1) 26% reduceret eksponering for liraglutid i et 26 ugers klinisk studie sammenlignet med separate studier, der inkluderede patienter med type 2-diabetes med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske egenskaber blev vurderet i kliniske studier hos den pædiatriske population med type-2 diabetes i alderen 10 år og derover. Eksponeringen for liraglutid hos børn og unge var sammenlignelig med den, som blev observeret hos den voksne population.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlige risici for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

Der blev konstateret ikke-dødelige C-celletumorer i thyroidea under 2-årige karcinogenicitetsforsøg med rotter og mus. Hos rotter blev et "ikke observeret bivirkningsniveau" (*no observed adverse effect level* - NOAEL) ikke observeret. Tilsvarende tumorer blev ikke konstateret hos aber, der blev behandlet i 20 måneder. Resultaterne hos gnaverne skyldes en ikke-genotoksisk, specifik GLP-1-receptormedieret mekanisme, som gnaverne er særligt følsomme overfor. Relevansen af dette for mennesker er højst sandsynligt lav, men kan ikke udelukkes helt. Der er ikke konstateret øvrige behandlingsrelaterede tumorer.

Dyreforsøg har ikke indikeret direkte skadelige effekter på fertiliteten, men en let øget incidens af tidlig fosterdødelighed ved maksimumdosis. Dosering af Victoza i midten af graviditeten forårsagede en reduktion af moderens vægt og fosterets tilvækst med usikre virkninger på ribben hos rotter og skeletvariationer hos kaniner. Den neonatale vækst blev reduceret hos rotter, der blev eksponeret for Victoza. I den gruppe, der havde fået maksimumdosis, var virkningen vedvarende efter dieperioden.



Det vides ikke, hvorvidt ungeres reducerede vækst skyldes nedsat indtag af modermælk på grund af en direkte virkning af GLP-1 eller reduceret mælkeproduktion hos moderen på grund af nedsat kalorieindtag.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Dinatriumphosphatdihydrat  
Propylenglycol  
Phenol  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Lægemidler, der blandes med Victoza, kan medføre nedbrydning af liraglutid. Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

*Efter ibrugtagning:* 1 måned.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C–8°C).  
Må ikke fryses.  
Opbevares på afstand af køleelementet.

*Efter ibrugtagning:* Opbevares ved temperaturer under 30°C eller opbevares i køleskab (2°C–8°C).  
Må ikke fryses.

Opbevar pennen med hættten påsat, for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Cylinderampul (type 1-glas) med stempel (brombutyl) og en lamineret gummiplade (brombutyl/polyisopren) i en fyldt engangspen til flergangsbrug (polyolefin og polyacetal).

Hver pen indeholder 3 ml injektionsvæske, opløsning, der giver 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

Pakningsstørrelser med 1, 2, 3, 5 eller 10 fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktions og anden håndtering**

Victoza må ikke anvendes, hvis det ikke er klart og farveløst eller næsten farveløst.  
Victoza må ikke anvendes, hvis det har været frosset.

Victoza kan administreres med nåle med en længde på op til 8 mm og så tynde som 32G. Pennen er udviklet til brug med NovoFine- eller NovoTwist-engangsnåle.  
Nåle forhandles separat.

Patienten bør rådes til at bortskaffe nålen i overensstemmelse med lokale krav efter hver injektion og opbevare pennen uden påsat nål. Dette forhindrer kontaminering, infektioner og lækage. Det sikrer endvidere, at doseringen er nøjagtig.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/09/529/001-005

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 30 juni 2009  
Dato for seneste fornyelse: 11 april 2014

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé  
DK-4400 Kalundborg  
Danmark

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Victoza 6 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
liraglutid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 6 mg liraglutid. Én fyldt pen indeholder 18 mg liraglutid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dinatriumphosphatdihydrat, propylenglycol, phenol, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 pen  
2 penne  
3 penne  
5 penne  
10 penne

Hver pen indeholder 3 ml injektionsvæske, opløsning, der giver 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Læs indlægssedlen inden brug.  
s.c. anvendelse

Victoza pen er udviklet til brug med NovoFine eller NovoTwist engangsnåle.  
Nåle forhandles separat

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Opbevar ikke pennen med påsat nål.  
Må kun anvendes af én person

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Pennen skal bortskaffes 1 måned efter første anvendelse.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke fryses.

Efter første anvendelse af pennen skal den opbevares ved temperaturer under 30°C eller i køleskab.

Må ikke fryses.

Opbevar pennen med hættten påsat, for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/529/001 1 x 3 ml  
EU/1/09/529/002 2 x 3 ml  
EU/1/09/529/003 3 x 3 ml  
EU/1/09/529/004 5 x 3 ml  
EU/1/09/529/005 10 x 3 ml

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Victoza

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER**

**ETIKET TIL FYLDT PEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Victoza 6 mg/ml injektion  
liraglutid  
Subkutan anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

3 ml

**6. ANDET**

Novo Nordisk A/S

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Victoza 6 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen liraglutid**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Victoza
3. Sådan skal du bruge Victoza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Victoza indeholder det aktive stof liraglutid. Det hjælper kroppen med at sænke blodsukkerniveauet, men kun når det er for højt. Det gør også, at maden passerer langsommere gennem maven og kan være med til at forhindre hjertesygdom.

Victoza bruges alene, hvis dit blodsukker ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med kost og motion alene, og du ikke kan bruge metformin (et andet lægemiddel mod diabetes).

Victoza bruges i kombination med andre lægemidler mod diabetes, når disse ikke i tilstrækkelig grad kan kontrollere dit blodsukkerniveau. Disse kan inkludere:

- lægemidler mod diabetes i tabletf orm (såsom metformin, pioglitazon, sulfonylurinstof, natrium-glucose co-transporter-2-hæmmer (SGLT2i)) og/eller insulin.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Victoza**

##### **Brug ikke Victoza**

- Hvis du er allergisk over for liraglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført under punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken:

- før du bruger Victoza.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen (pankreas).

Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du lider af type 1-diabetes (når din krop ikke producerer insulin) eller diabetesrelateret syreforgiftning (diabetisk ketoacidose) (en komplikation af diabetes med højt blodsukker og anstrengelse ved vejrtrækning). Det er ikke et insulin og kan derfor ikke bruges som en erstatning for insulin.

Victoza anbefales ikke, hvis du er i dialysebehandling.

Victoza anbefales ikke, hvis du har svært nedsat leverfunktion.

Victoza anbefales ikke, hvis du har alvorligt hjertesvigt.

Dette lægemiddel anbefales ikke, hvis du har alvorlige mave- eller tarmproblemer, som resulterer i forsinket tømning af mavesækken (gastroparese) eller betændelsessygdomme i tarmene.

Hvis du har symptomer på akut betændelse i bugspytkirtlen, såsom vedvarende stærke mavesmerter, skal du straks kontakte din læge (se punkt 4).

Kontakt din læge, hvis du har sygdomme i skjoldbruskkirtlen, herunder knuder i skjoldbruskkirtlen og forstørrelse af skjoldbruskkirtlen.

Når du starter på behandling med Victoza, kan du i nogle tilfælde opleve væsketab/dehydrering, f.eks. hvis du får kvalme og kaster op eller får diarré. Det er vigtigt at undgå dehydrering ved at drikke rigeligt med væske. Kontakt din læge, hvis du har spørgsmål eller er bekymret.

### **Børn og unge**

Victoza kan anvendes til unge og børn i alderen 10 år og derover. Der er ingen tilgængelige data for børn under 10 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Victoza**

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger medicin, der indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- Sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glibenclamid) eller insulin. Dit blodsukker kan blive for lavt (hypoglykæmi), hvis du bruger Victoza sammen med sulfonylurinstof eller insulin, fordi sulfonylurinstoffer og insulin øger risikoen for hypoglykæmi. Når du begynder at bruge disse lægemidler samtidig, vil din læge muligvis bede dig om at nedsætte dosis af sulfonylurinstoffet eller insulinet. Advarselssignalerne for hypoglykæmi kan ses under punkt 4. Din læge kan informere dig om, at du skal måle dit blodsukkerniveau, hvis du også tager sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glibenclamid) eller insulin. Dette kan hjælpe din læge til at beslutte, om din dosis af sulfonylurinstof eller insulin skal ændres.
- Hvis du anvender insulin, vil din læge fortælle dig, hvordan du skal reducere insulindosen, og vil anbefale dig at overvåge dit blodsukkerniveau hyppigere med henblik på at undgå hyperglykæmi (for højt blodsukkerniveau) og diabetisk ketoacidose (en komplikation til diabetes, der forekommer, når kroppen ikke er i stand til at nedbryde glukose, fordi der ikke er nok insulin).
- Warfarin og andre orale lægemidler mod blodpropper. Hyppigere blodprøver til at bestemme blodets evne til at størkne kan være nødvendigt.

### **Graviditet og amning**

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, tror du er gravid eller forsøger at blive det. Victoza må ikke bruges under graviditet, da det er ukendt, om det kan skade dit ufødte barn.

Det vides ikke, om Victoza overføres til modermælken, brug derfor ikke dette lægemiddel, hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan reducere din koncentrationsevne. Undgå at køre bil eller betjene maskiner, hvis du oplever tegn på hypoglykæmi. Se advarselssignalerne for lavt blodsukker under punkt 4. Spørg din læge for yderligere information om dette emne.

### **Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Victoza**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

### 3. Sådan skal du bruge Victoza

Brug altid denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

- Den sædvanlige startdosis er 0,6 mg én gang dagligt i mindst én uge.
- Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal øge dosis til 1,2 mg én gang dagligt.
- Din læge vil muligvis bede dig om igen at øge dosis til 1,8 mg én gang dagligt, hvis en dosis på 1,2 mg ikke er nok til at kontrollere dit blodsukker.

Du må ikke ændre din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Victoza gives som en injektion under huden (subkutan). Injicér ikke lægemidlet i en blodåre eller muskel. De bedste steder til injektion er forrest på låret, maveskindet eller overarmen.

Du kan give dig selv injektionen når som helst i løbet af dagen, uafhængigt af et måltid. Når du har fundet det tidspunkt på dagen, der passer dig bedst, er det at foretrække, at du injicerer Victoza på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Inden du anvender pennen for første gang, vil din læge eller sygeplejerske vise dig, hvordan den bruges.

Der findes en detaljeret brugervejledning på den anden side af denne indlægsseddel.

#### **Hvis du har brugt for meget Victoza**

Hvis du har brugt for meget Victoza, skal du straks opsøge din læge. Du har muligvis brug for medicinsk behandling. Du kan få kvalme, opkastning, diarré eller lavt blodsukker (hypoglykæmi). Se punkt 4 for advarselssignaler for lavt blodsukker.

#### **Hvis du har glemt at bruge Victoza**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du bruge Victoza, så snart du kommer i tanke om det.

Hvis der er gået mere end 12 timer, siden du skulle have brugt Victoza, skal den glemte dosis springes over. Tag herefter den næste dosis som sædvanligt den følgende dag.

Du må ikke tage en dobbeltdosis eller øge dosis den følgende dag som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at bruge Victoza**

Du må ikke holde op med at bruge Victoza uden først at have talt med din læge om det. Hvis du holder op med at bruge lægemidlet, kan dit blodsukkerniveau stige.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Alvorlige bivirkninger**

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Hypoglykæmi (lavt blodsukker). Advarselssignalerne for hypoglykæmi kan komme pludseligt og kan medføre: koldsved, kold bleg hud, hovedpine, hurtig hjertebanken, kvalme, usædvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, dødsøghed, svaghed, nervøsitet, angst, forvirring, koncentrationsbesvær og rysten. Din læge vil fortælle dig, hvordan du kan behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du bemærker et eller flere af disse advarselssignaler. Der er større sandsynlighed for, at dette sker, hvis du også tager sulfonylurinstof eller insulin. Din læge kan sætte din dosis af disse lægemidler ned, før du begynder at bruge Victoza.

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- En alvorlig form for allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) med yderligere symptomer såsom åndedrætsbesvær, hævelse af hals og ansigt, hurtig hjerterytme (puls) osv. Hvis du får disse symptomer, skal du straks søge lægehjælp og informere din læge hurtigst muligt.
- Tillukning af tarmen. En alvorlig form for forstoppelse med yderligere symptomer, såsom mavesmerter, oppustet mave, opkastning mm.

Meget sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Pankreatitis kan være en alvorlig, eventuelt livstruende tilstand. Stop med at tage Victoza og kontakt straks en læge, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger:  
Svære og vedvarende mavesmerter, som eventuelt kan stråle ud til ryggen, såvel som kvalme og opkastning, da dette kan være et tegn på en betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

### **Andre bivirkninger**

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Kvalme. Forsvinder som regel med tiden.
- Diarré. Forsvinder som regel med tiden.

Almindelige

- Opkastning.

Når du påbegynder behandling med Victoza, kan du i nogle tilfælde opleve væskemangel/dehydrering f.eks. ved opkastning, kvalme eller diarré. Det er vigtigt at undgå dehydrering ved at drikke rigeligt med væske.

- Hovedpine
- Fordøjelsesbesvær
- Betændelse i maveslimhinden (gastritis). Symptomerne på dette inkluderer mavesmerter, kvalme og opkastning.
- Brændende eller sviende fornemmelse bag brystbenet og sure opstød pga. tilbageløb af mavesyre til spiserøret (gastroøsofageal refluks sygdom). Symptomerne på dette inkluderer halsbrand.
- Mavepine eller oppustet mave
- Ubehag i maven
- Forstoppelse
- Luft i maven (flatulens)
- Nedsat appetit
- Bronkitis
- Forkølelse
- Svimmelhed
- Øget puls
- Træthed
- Tandpine
- Reaktionen på injektionsstedet (såsom blå mærker, smerte, irritation, kløe og udslæt)
- Forhøjet niveau af enzymer i bugspytkirtlen (såsom lipase og amylase).

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Allergiske reaktioner, såsom kløe og nældefeber (en form for hududslæt)
- Væskemangel (dehydrering), nogle gange med nedsat nyrefunktion
- Utilpashed
- Galdesten
- Betændelse i galdeblæren
- Ændring af hvordan ting smager
- En forsinkelse i mavetømmingen.

## **Indberetning af bivirkninger**

Tal med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pennen og æsken efter 'EXP'. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

### Før brug:

Opbevares i køleskab (2°C–8°C). Må ikke fryses. Må ikke opbevares tæt på køleelementet.

### Efter ibrugtagning:

Du kan opbevare pennene i 1 måned, hvis den opbevares ved temperaturer under 30°C eller i køleskab (2°C–8°C) på afstand af køleelementet. Må ikke fryses.

Når du ikke bruger pennene, skal den opbevares med hættene påsat for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs eller næsten farveløs.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Victoza indeholder**

- Aktivt stof: Liraglutid. 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 6 mg liraglutid. Én fyldt pen indeholder 18 mg liraglutid.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphatdihydrat, propylenglycol, phenol og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Victoza leveres som en klar og farveløs eller næsten farveløs, opløsning i en fyldt pen. Hver pen indeholder 3 ml injektionsvæske, opløsning, der giver 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

Victoza fås i pakker med 1, 2, 3, 5 eller 10 penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Nåle medfølger ikke.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**



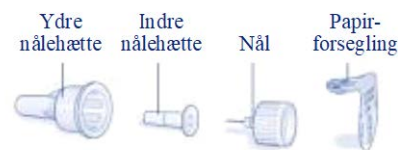
### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Victoza på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

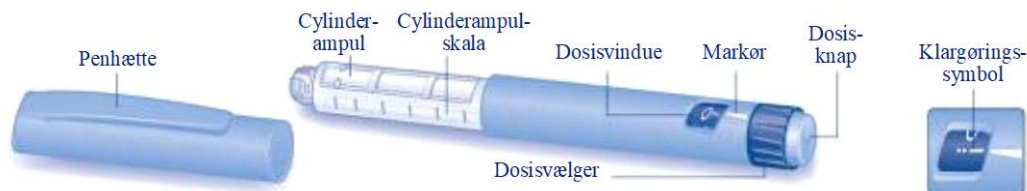
**BRUGERVEJLEDNING TIL VICTOZA PENNEN**  
**Læs denne vejledning grundigt, inden du bruger din pen.**

Pennen indeholder 18 mg liraglutid ved levering. Du kan vælge mellem doser på 0,6 mg, 1,2 mg og 1,8 mg. Pennen er udviklet til brug sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåle med en længde på op til 8 mm og så tynde som 32G (0,25/0,23 mm).

**Nål (eksempel)**



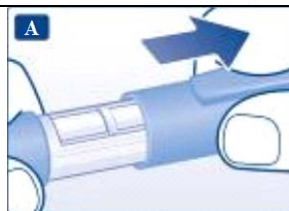
**Victoza pen**



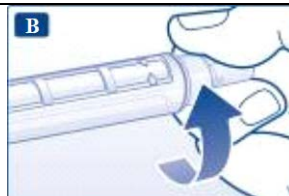
**Klargøring af pennen**

**Kontrollér navnet og den farvede etiket** på din pen for at sikre, at den indeholder liraglutid. Brug af forkert medicin kan medføre alvorlig skade.

Træk penhætten af.



Fjern papirforseglingen fra en ny engangsnål. Skru nålen lige og stramt på pennen.



Fjern den ydre nålehætte og gem den til senere brug.



Fjern den indre nålehætte og smid den væk.






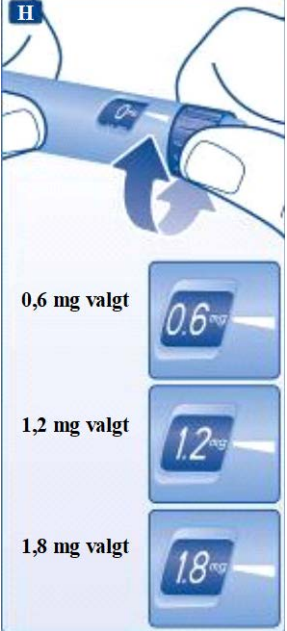
- ⚠ Brug altid en ny nål til hver injektion. Dette reducerer risikoen for urenheder, infektioner, lækage af liraglutid, blokerede nåle og unøjagtig dosering.
- ⚠ Pas på ikke at bøje eller beskadige nålen.
- ⚠ Forsøg aldrig at sætte den indre nålehætte på nålen igen. Du kan stikke dig selv på nålen.




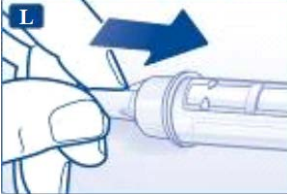
**Vedligeholdelse af din pen**

- Forsøg ikke at reparere pennen eller skille den ad.
- Beskyt pennen mod støv, snavs og alle former for væske.
- Rengør pennen med en klud fugtet med et mildt rengøringsmiddel.
- Pennen må ikke vaskes, lægges i blød eller smøres, da dette kan beskadige den.

⚠ **Vigtig information**

- Del aldrig pennen med andre.
- Opbevar pennen utilgængeligt for andre, især børn.

<p><b>Kontrollér gennemløbet af hver ny pen</b></p> <p><b>Inden din første injektion med en ny pen, skal du kontrollere gennemløbet. Hvis din pen allerede er i brug, så gå direkte til ‘Valg af dosis’, trin H.</b></p> <p>Drej dosisvælgeren, indtil klargørings-symbolet er ud for markøren.</p>	<p><b>E</b></p> 
<p>Hold pennen lodret med nålen opad. Bank forsigtigt på cylinderampullen et par gange med fingeren. Herved stiger eventuelle luftbobler op til toppen af cylinderampullen.</p>	<p><b>F</b></p> 
<p>Hold stadig pennen lodret med nålen opad, og tryk på dosisknappen, indtil der står 0 mg ud for markøren.</p> <p>En dråbe liraglutid kommer til syne på nålens spids. Hvis der ikke kommer en dråbe til syne, gentag trin <b>E</b> til <b>G</b> op til fire gange.</p> <p>Hvis der stadig ikke er en dråbe liraglutid, skal du udskifte nålen og gentage trin <b>E</b> til <b>G</b> en gang mere.</p> <p>Brug ikke pennen, hvis en dråbe liraglutid stadig ikke kommer til syne. Dette indikerer, at pennen er defekt, og du skal bruge en ny.</p>	<p><b>G</b></p> 
<p>⚠ Hvis du har tabt pennen på en hård overflade eller har mistanke om, at der er noget galt med den, skal du altid påsætte en ny engangsnål og udføre klargøring af pennen, inden du udfører injektioner med den.</p>	
<p><b>Indstilling af dosis</b></p> <p><b>Kontrollér altid, at der står 0 mg ud for markøren.</b></p> <p>Drej dosisvælgeren, indtil den ønskede dosis er ud for markøren (0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg).</p> <p>Hvis du er kommet til at vælge den forkerte dosis, kan du ændre den ved at dreje dosisvælgeren frem eller tilbage, indtil den rigtige dosis er ud for markøren.</p> <p>Undgå at trykke på dosisknappen, når du drejer dosisvælgeren baglæns, da der kan komme liraglutid ud.</p> <p>Hvis dosisvælgeren stopper, før den ønskede dosis er ud for markøren, er der ikke tilstrækkeligt med liraglutid tilbage til en fuld dosis. Du kan nu gøre et af følgende:</p> <p><b>Opdeling af dosis i to injektioner:</b> Drej dosisvælgeren frem eller tilbage indtil 0,6 mg eller 1,2 mg er ud for markøren. Injicér den valgte dosis. Klargør derefter en ny pen til injektion, og injicér de manglende milligram, så du får en fuld dosis.</p>	<p><b>H</b></p> 

<p>Du skal kun fordele din dosis mellem din nuværende pen og en ny pen, hvis du har fået træning eller vejledning af sundhedspersonalet. Brug en regnemaskine til at planlægge dosis. Hvis du fordeler dosis forkert, kan du injicere for meget eller for lidt liraglutid.</p> <p><b>Injicér den fulde dosis med en ny pen:</b> Hvis dosisvælgeren stopper, før 0,6 mg er ud for markøren, skal du klargøre en ny pen og injicere den fulde dosis med den nye pen.</p>	
<p>⚠ Forsøg ikke at vælge andre doser end 0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg. De viste tal skal være nøjagtigt ud for markøren for at sikre, at du får en korrekt dosis. Dosisvælgeren klikker, når den drejes. Brug ikke disse klik til at vælge din dosis. Brug ikke cylinderampulskalaen til at måle, hvor meget liraglutid der skal injiceres – den er ikke tilstrækkelig nøjagtig.</p>	
<p><b>Injektion af dosis</b></p> <p><b>Stik nålen ind i huden på den måde, som lægen eller sygeplejersken har vist dig. Følg herefter nedenstående vejledning:</b></p> <p>Tryk på dosisknappen til injektion, indtil der står 0 mg ud for markøren. Undgå at røre ved dosisvinduet med fingrene eller trykke dosisvælgeren sidelæns under injektionen. Dette kan blokere injektionen. Hold dosisknappen trykket i bund, og lad nålen sidde under huden i mindst seks sekunder. På denne måde sikrer du, at du får den fulde dosis.</p>	
<p>Træk nålen ud. Du vil muligvis se en dråbe liraglutid på nålens spids. Dette er normalt og har ingen indflydelse på din dosis.</p>	
<p>Stik nålens spids ind i den ydre nålehætte uden at røre ved nålen eller nålehætten.</p>	
<p>Når nålen er skjult, skal du forsigtigt trykke den ydre nålehætte helt på. Skru herefter nålen af. Smid den omhyggeligt ud, og sæt penhætten på igen.</p> <p>Når pennen er tom, skal den smides omhyggeligt ud uden en nål påsat. Kassér venligst pennen og nålen i overensstemmelse med lokale krav.</p>	
<p>⚠ Fjern altid nålen efter hver injektion, og opbevar pennen uden nålen påsat.</p> <p>⚠ Dette reducerer risikoen for urenheder, infektioner, lækage af liraglutid, blokerede nåle og unøjagtig dosering.</p> <p>⚠ For at undgå stikuheld og krydsinfektion skal omsorgspersoner være meget forsigtige ved håndtering af brugte nåle.</p>	