

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen.

Wird Victoza zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff ist nur für erwachsene Patienten zugelassen.

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Victoza nicht erforderlich. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Victoza und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Besondere Populationen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor und daher kann Victoza zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann Victoza nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Victoza darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Victoza wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Nachdem der passendste Tageszeitpunkt gewählt wurde, sollte Victoza vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden. Die Injektionsstellen sollten immer gewechselt werden, um das Risiko von Amyloidablagerungen an der Injektionsstelle zu reduzieren (Siehe Abschnitt 4.8). Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Liraglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

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

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Liraglutid nicht wieder aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Schilddrüsenerkrankung

Über unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Schilddrüse wie Struma wurde in klinischen Studien und insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung berichtet. Liraglutid sollte deshalb bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Patienten, die Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis gesenkt werden.

Dehydrierung

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

Sonstige Bestandteile

Victoza enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, daher ist das Arzneimittel nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. Einige mit Liraglutid behandelte Patienten berichteten von mindestens einer schweren Durchfall-Episode. Diarrhö kann die Resorption von begleitend oral gegebenen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

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

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis von 1.000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die $C_{\max}$ von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere $t_{\max}$ war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

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

Griseofulvin

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

Digoxin

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

Lisinopril

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

Orale Kontrazeptiva

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

Insulin

Bei Anwendung einer Einzeldosis Insulin detemir von 0,5 E/kg mit 1,8 mg Liraglutid im Steady State bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden weder pharmakokinetische noch pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Liraglutid und Insulin detemir beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Liraglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; hier ist stattdessen die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Victoza abgebrochen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

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

Victoza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen, besonders bei Anwendung von Victoza in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In fünf großen klinischen Phase-3a-Langzeitstudien wurden über 2.500 erwachsene Patienten mit Victoza allein oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder Metformin plus Rosiglitazon behandelt.

Die am häufigsten bei klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen: Übelkeit und Durchfall traten sehr häufig auf, während Erbrechen, Verstopfung, abdominale Schmerzen und Dyspepsie häufig waren. Zu Beginn der Therapie können diese gastrointestinalen Nebenwirkungen häufiger auftreten. Bei Fortsetzung der Behandlung verschwinden diese Reaktionen üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Kopfschmerzen und Nasopharyngitis traten ebenfalls häufig auf. Zudem trat Hypoglykämie häufig, bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff sehr häufig auf. Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich in Kombination mit Sulfonylharnstoff beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in kontrollierten Langzeitstudien der Phase 3a, der LEADER Studie (eine kardiovaskuläre Langzeit-Endpunktstudie) und durch Spontanmeldungen (nach der Markteinführung) berichtet wurden. Die Häufigkeiten von allen Ereignissen wurden auf Grundlage ihres Auftretens in klinischen Phase-3a-Studien berechnet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3a-Langzeitstudien, der kardiovaskulären Langzeit-Endpunktstudie (LEADER) sowie Spontanmeldungen (nach der Markteinführung)

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyn- gitis Bronchitis				
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylak- tische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen		Hypoglykämie Anorexie Verminderter Appetit	Dehydrierung			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmer- zen Schwindel	Dysgeusie			
Herzerkrankungen		Erhöhte Herzfrequenz				
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Dyspepsie Oberbauch- schmerzen Obstipation Gastritis Flatulenz Abdominelles Spannungs- gefühl Gastroösopha- geale Reflux- krankheit Abdominale Beschwerden Zahnschmer- zen	Verzögerte Magen- entleerung	Darmver- schluss	Pankreatitis (einschließ- lich nekro- tisierender Pankreatitis)	
Leber- und Gallen- erkrankungen			Cholelithiasis Cholezystitis			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes		Ausschlag	Urtikaria Juckreiz			Kutane Amyloidose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Beeinträch- tigung der Nierenfunk- tion			

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Unbekannt
			Akutes Nierenversa- gen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung Reaktionen an der Injektions- stelle	Unwohlsein			
Untersuchungen		Erhöhte Lipase* Erhöhte Amylase*				

* Aus kontrollierten klinischen Studien der Phasen 3b und 4, sofern es gemessen wurde.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie mit Liraglutid als Monotherapie war der Anteil an berichteten Hypoglykämien bei Liraglutid geringer als bei Patienten, die mit einem aktiven Vergleichspräparat (Glimepirid) behandelt wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Hypoglykämie

Die meisten bestätigten Hypoglykämien in klinischen Studien waren leicht. In der Studie, in der Liraglutid als Monotherapie angewendet wurde, wurde keine schwere Hypoglykämie beobachtet. Schwere Hypoglykämien können gelegentlich auftreten und wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wurde (0,02 Ereignisse/Patientenjahr). Bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen wurden sehr wenige Hypoglykämien beobachtet (0,001 Ereignisse/Patientenjahr). Das Risiko einer Hypoglykämie ist bei der kombinierten Anwendung von Basalinsulin und Liraglutid gering (1,0 Ereignisse pro Patientenjahr, siehe Abschnitt 5.1). In der LEADER Studie wurden schwere Hypoglykämien mit Liraglutid gegenüber Placebo weniger häufig berichtet (1,0 gegenüber 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre; geschätztes Inzidenzratenverhältnis 0,69 [0,51 bis 0,93]) (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die zu Behandlungsbeginn und mindestens in den nachfolgenden 26 Wochen mit Mischinsulin behandelt wurden, war die Rate schwerer Hypoglykämien sowohl für Liraglutid als auch für Placebo 2,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Wurde Liraglutid mit Metformin kombiniert, berichteten 20,7 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 12,6 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Durchfall. Bei Kombination von Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff berichteten 9,1 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 7,9 % der Patienten von mindestens einer Durchfall-Episode. Das Auftreten von Übelkeit und Durchfall war meist leicht bis mittelschwer sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

Bei Patienten > 70 Jahre können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60–90 ml/min bzw. 30–59 ml/min) können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Cholelithiasis und Cholezystitis

In kontrollierten klinischen Langzeitstudien der Phase 3a mit Liraglutid wurden wenige Fälle von Cholelithiasis (0,4 %) und Cholezystitis (0,1 %) berichtet. In der LEADER Studie war die Häufigkeit von Cholelithiasis bzw. Cholezystitis 1,5 % bzw. 1,1 % für Liraglutid und 1,1 % bzw. 0,7 % für Placebo (siehe Abschnitt 5.1).

Kutane Amyloidose

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

Studienabbruch

Bei kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) betrug die Häufigkeit des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen bei mit Liraglutid behandelten Patienten 7,8 % und bei Patienten, die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden, 3,4 %. Bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, waren Übelkeit (2,8 % der Patienten) und Erbrechen (1,5 %) die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch (Absetzen der Studienmedikation) führten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei ca. 2 % der Patienten berichtet, die Victoza in kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) erhielten. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt.

Pankreatitis

In kontrollierten klinischen Langzeitstudien der Phase 3 mit Victoza wurden wenige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (< 0,2 %). Pankreatitis wurde auch bei Anwendung nach der Markteinführung berichtet. In der LEADER Studie war die Häufigkeit bestätigter akuter Pankreatitiden 0,4 % für Liraglutid bzw. 0,5 % für Placebo (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen inklusive Urtikaria, Ausschlag und Juckreiz wurden bei der Anwendung von Victoza nach der Markteinführung gemeldet.

Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Victoza nach der Markteinführung gemeldet. Bei allen klinischen Langzeitstudien mit Victoza wurden wenige Fälle von Angioödem berichtet (0,05 %).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Die Rate bestätigter Hypoglykämien war mit Liraglutid höher (0,58 Ereignisse/Patientenjahr) verglichen mit Placebo (0,29 Ereignisse/Patientenjahr). Bei Patienten, die vor einer bestätigten Hypoglykämie mit Insulin behandelt wurden, war die Rate mit Liraglutid höher (1,82 Ereignisse/Patientenjahr) verglichen mit Placebo (0,91 Ereignisse/Patientenjahr). Es traten keine schweren Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe mit Liraglutid auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und bei der Anwendung nach Markteinführung wurden Überdosierungen von bis zum 40-fachen (72 mg) der empfohlenen Erhaltungsdosis berichtet. Die berichteten Ereignisse schließen schwere Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und schwere Hypoglykämie ein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glucoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 weist Liraglutid bei Menschen ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil auf, das für die einmal tägliche Anwendung geeignet ist. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Liraglutid stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, während es gleichzeitig – ebenfalls glucoseabhängig – eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon senkt. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen, GLP-1 ist ein physiologischer Regulator des Appetits und der Nahrungsaufnahme, doch der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig bekannt.

In tierexperimentellen Studien führte die periphere Verabreichung von Liraglutid zu einer Aufnahme in bestimmten Hirnregionen, die mit der Appetitregulierung assoziiert sind, wo Liraglutid über die spezifische Aktivierung des GLP-1-Rezeptors (GLP-1-R) zu einem Anstieg der wichtigsten Sättigungssignale und einer Abnahme der wichtigsten Hungersignale führte und damit zu einem geringeren Körpergewicht.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Liraglutid hat eine Wirkdauer von 24 Stunden und verbessert die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sowohl eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle als auch eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind integrale Bestandteile der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus.

Es wurden fünf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Phase-3a-Studien bei Erwachsenen zur Beurteilung der Wirkung von Liraglutid auf die glykämische Kontrolle durchgeführt (Tabelle 2). Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit Liraglutid zu einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des glykierten Hämoglobins A_{1c} (HbA_{1c}) sowie des

postprandialen und des Nüchternblutzuckers.

In diese Studien wurden 3.978 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen (2.501 Patienten wurden mit Liraglutid behandelt), 53,7 % waren Männer und 46,3 % waren Frauen, 797 Patienten (508 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥ 65 Jahre alt und 113 Patienten (66 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥ 75 Jahre alt.

Es wurden weitere Studien mit Liraglutid durchgeführt, die 1.901 Patienten in vier unverblindeten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien einschlossen (464, 658, 323 und 177 Patienten pro Studie eingeschlossen), sowie eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (279 Patienten).

Eine große kardiovaskuläre Endpunktstudie (die LEADER Studie) wurde ebenfalls mit Liraglutid bei 9.340 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführt.

- Glykämische Kontrolle

Monotherapie

Eine 52-wöchige Monotherapie von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu 8 mg Glimepirid (-0,84 % für 1,2 mg, -1,14 % für 1,8 mg gegenüber -0,51 % für das Vergleichspräparat) bei Patienten, die vorher entweder durch eine Diät und körperliche Aktivität oder durch eine orale antidiabetische Monotherapie (OAD), mit höchstens der halbmaximalen Dosis, behandelt wurden (Tabelle 2).

Kombination mit oralen Antidiabetika

Eine 26-wöchige Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid oder Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i $\pm$ Metformin führte zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 2).

Tabelle 2 Liraglutid klinische Phase-3-Studien als Monotherapie (52 Wochen) und in Kombination mit oralen Antidiabetika (26 Wochen)

	n	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (%)	Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen (%)	Mittlerer Ausgangswert des Körpergewichts (kg)	Änderung des Körpergewichts im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (kg)
<i>Monotherapie</i>						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ ; 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ ; 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/Tag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ ; 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ ; 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ ; 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/Tag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Zusatz zu Glimepirid (4 mg/Tag)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ ; 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ ; 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ ; 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/Tag	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
<i>Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag) + Rosiglitazon (4 mg zweimal täglich)</i>						

	n	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (%)	Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen (%)	Mittlerer Ausgangswert des Körpergewichts (kg)	Änderung des Körpergewichts im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (kg)
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag) + Glimepirid (4 mg/Tag)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulin glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Zusatz zu SGLT2i⁵ ± Metformin (≥1500 mg/Tag)						
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

*Überlegenheit (p < 0,01) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat; **Überlegenheit (p < 0,0001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat; ***Überlegenheit (p < 0,001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat,

[†]Nicht-Unterlegenheit (p < 0,0001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat

¹alle Patienten; ²vorherige orale antidiabetische Monotherapie (OAD); ³Patienten mit vorheriger Diät-Behandlung

⁵Kombination von Victoza mit SGLT2i wurde für alle zugelassenen Dosen von SGLT2i untersucht

⁴Die Dosierung von Insulin glargin erfolgte unverblindet und beruhte auf der Richtlinie zur Titration von Insulin glargin. Die Dosierung von Insulin glargin wurde vom Patienten nach Anweisung des Prüfarztes festgelegt:

Richtlinie zur Titration von Insulin glargin

Selbst gemessene Nüchtern-Plasma-Glucose	Erhöhung der Dosis von Insulin glargin (I.E.)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Zielwert	Keine Anpassung
>5,5 und <6,7 mmol/l (>100 und <120 mg/dl)	0–2 I.E. ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 I.E.

^a Entsprechend der individuellen Empfehlung des Prüfarztes beim vorangegangenen Besuch, beispielsweise abhängig davon, ob der Patient eine Hypoglykämie hatte.

Kombination mit Insulin

In einer 104-wöchigen klinischen Studie erreichten 57 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Insulin degludec in Kombination mit Metformin behandelt wurden, einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 %, und die übrigen Patienten verblieben in einer 26-wöchigen unverblindeten Studie und wurden für die zusätzliche Gabe von Liraglutid oder einer Einzeldosis Insulin aspart (mit der größten Mahlzeit) randomisiert. In dem Insulin degludec + Liraglutid-Studienarm wurde die Insulindosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Die zusätzliche Gabe von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-0,73 % für Liraglutid gegenüber -0,40 % für das Vergleichspräparat) und des Körpergewichts (-3,03 gegenüber 0,72 kg). Bei der zusätzlichen Gabe von Liraglutid war die Anzahl hypoglykämischer Episoden (pro Patientenjahr der Exposition) statistisch signifikant niedriger, verglichen mit der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Insulin aspart (1,0 gegenüber 8,15; Verhältnis: 0,13; 95 % KI: 0,08 bis 0,21).

In einer 52-wöchigen klinischen Studie resultierte die zusätzliche Gabe von Insulin detemir zu 1,8 mg Liraglutid und Metformin bei Patienten, die ihre glykämischen Zielwerte mit Liraglutid und Metformin allein nicht erreichten, in einer Abnahme des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert um 0,54 %, verglichen mit 0,20 % in der Kontrollgruppe mit 1,8 mg Liraglutid und Metformin. Die Gewichtsabnahme blieb erhalten. Es gab eine leichte Zunahme des Auftretens leichter hypoglykämischer Episoden (0,23 gegenüber 0,03 Ereignissen pro Patientenjahr).

In der LEADER Studie (siehe Unterabschnitt Kardiovaskuläre Bewertung) wurden 873 Patienten mit Mischinsulin (mit oder ohne OAD) zu Studienbeginn und mindestens für die folgenden 26 Wochen behandelt. Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert war 8,7 % für Liraglutid und Placebo. In Woche 26 war die geschätzte Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert -1,4 % bzw. -0,5 % für Liraglutid bzw. Placebo, mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -0,9 [-1,00; -0,70] 95% KI. Das Sicherheitsprofil von Liraglutid in Kombination mit Mischinsulin war insgesamt vergleichbar mit dem für Placebo in Kombination mit Mischinsulin (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer doppelblinden Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid als Zusatz zu Insulin und/oder oralen Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo untersuchte, war Liraglutid der Placebo-Behandlung in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-1,05 % gegenüber -0,38 %) nach 26 Wochen überlegen. Mit Liraglutid erreichten im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % (52,8 % gegenüber 19,5 %). In beiden Gruppen wurde eine Abnahme des Körpergewichts beobachtet: -2,4 kg mit Liraglutid gegenüber -1,09 kg mit Placebo. Es bestand ein vergleichbares Risiko für hypoglykämische Episoden zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Sicherheitsprofil von Liraglutid war im Allgemeinen dem in anderen Studien mit Liraglutid beobachteten ähnlich.

- Anteil der Patienten, bei denen eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes erreicht wurde
Liraglutid allein führte nach 52 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % erreichten, als bei Patienten, die Glimepirid erhielten (37,6 % für 1,8 mg und 28,0 % für 1,2 mg gegenüber 16,2 % für das Vergleichspräparat).

Eine Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid, Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i $\pm$ Metformin führte nach 26 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5$ % erreichten, als bei Patienten, die diese Wirkstoffe allein erhielten.

- Nüchternblutzucker

Die Behandlung mit Liraglutid allein und in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika führte zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers von 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Dieser Rückgang wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

- Postprandialer Blutzucker

Liraglutid senkte den postprandialen Blutzucker nach allen drei Hauptmahlzeiten um 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Betazellfunktion

Klinische Studien mit Liraglutid weisen auf eine verbesserte Betazellfunktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin zugrunde gelegt. Nach 52-wöchiger Behandlung mit Liraglutid wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes (n = 29) eine Verbesserung von erster und zweiter Phase der Insulinausschüttung nachgewiesen.

- Körpergewicht

Die Behandlung mit Liraglutid in Kombination mit Metformin, Metformin und Glimepirid, Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i mit oder ohne Metformin war verglichen mit Placebo mit einer anhaltenden Gewichtsreduktion im Bereich von 0,86 kg bis 2,62 kg verbunden.

Eine stärkere Gewichtsreduktion wurde mit steigendem Ausgangswert für den Body Mass Index (BMI) beobachtet.

- Kardiovaskuläre Bewertung

Die Post-hoc Analyse von ernsten schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) aus allen intermediären und Langzeitstudien der

Phasen 2 und 3 (von 26 bis zu 100 Wochen Dauer), bei denen 5.607 Patienten eingeschlossen waren (3.651 wendeten Liraglutid an), zeigte keinen Anstieg des kardiovaskulären Risikos (die Inzidenzratio betrug für Liraglutid 0,75 (95 % KI: 0,35; 1,63) gegenüber allen Vergleichspräparaten.

Die Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) Studie war eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie. 9.340 Patienten wurden randomisiert entweder Liraglutid (4.668) oder Placebo (4.672) zugeteilt, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie für HbA_{1c} und kardiovaskuläre (KV) Risikofaktoren. Der primäre Endpunkt oder der Gesundheitszustand am Ende der Studie war für 99,7 % bzw. 99,6 % der Teilnehmer, die zu Liraglutid bzw. Placebo randomisiert waren, verfügbar. Die Dauer des Beobachtungszeitraums betrug mindestens 3,5 und höchstens 5 Jahre. Die Studienpopulation umfasste Patienten ≥ 65 Jahre (n = 4.329) und ≥ 75 Jahre (n = 836) und Patienten mit leichter (n = 3.907), mittelschwerer (n = 1.934) oder schwerer (n = 224) Einschränkung der Nierenfunktion. Das Durchschnittsalter war 64 Jahre und der durchschnittliche BMI war 32,5 kg/m². Die durchschnittliche Dauer des Diabetes war 12,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Liraglutid war hinsichtlich der Prävention von MACE gegenüber Placebo überlegen (Abbildung 1). Die geschätzte Hazard Ratio für alle 3 MACE Komponenten war durchgängig unter 1.

Liraglutid reduzierte ebenfalls signifikant das Risiko erweiterter MACE (primäre MACE, instabile Angina pectoris, die zu einem stationären Aufenthalt führte, koronare Revaskularisation, stationärer Aufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz) und anderer sekundärer Endpunkte (Abbildung 2).

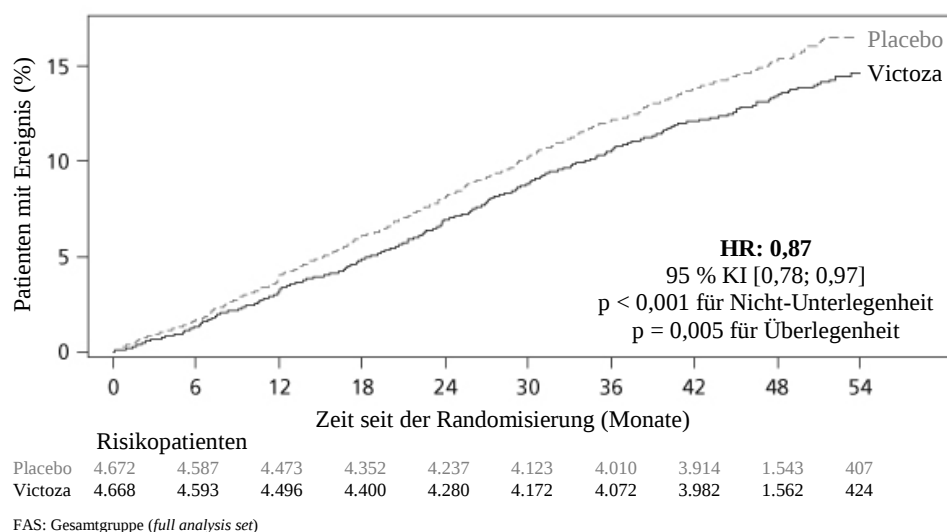


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Auftreten eines ersten MACE – Gesamtgruppe (FAS, Full Analysis Set)

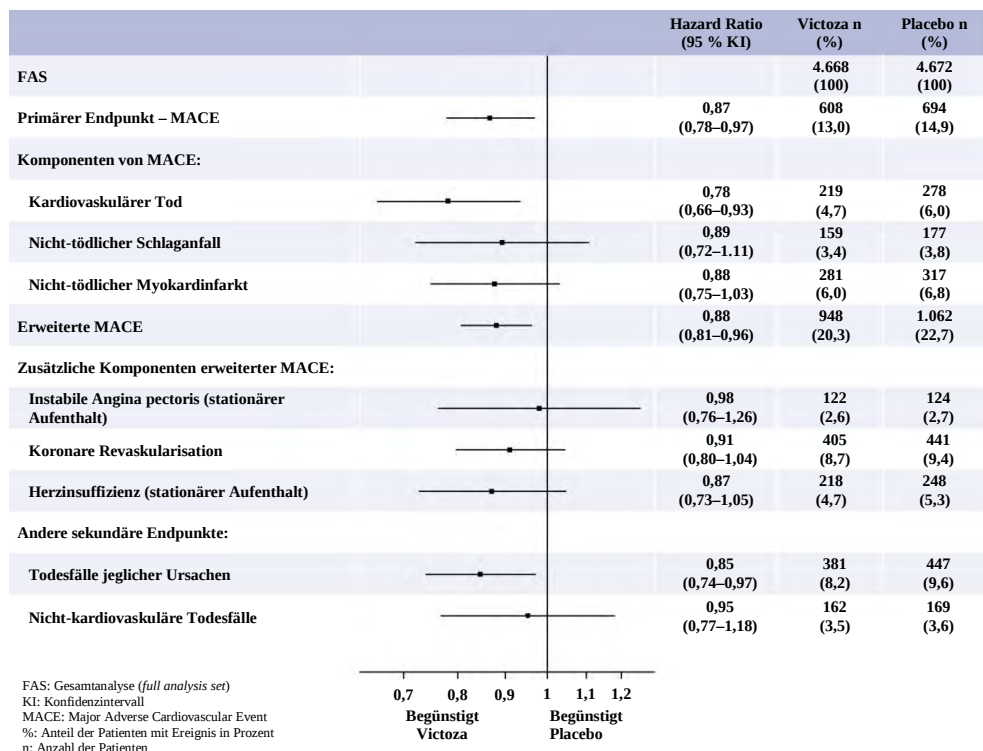


Abbildung 2: Forest plot der Analyse individueller kardiovaskulärer Ereignisarten – Gesamtgruppe (FAS, Full Analysis Set)

Eine signifikante und anhaltende Reduktion des HbA_{1c}-Wertes wurde von Behandlungsbeginn bis zu Monat 36 mit Liraglutid gegenüber Placebo, als Ergänzung zu einer Standardtherapie, beobachtet (-1,16 % gegenüber -0,77 %; geschätzter Behandlungsunterschied [ETD (*estimated treatment difference*)] -0,40 % [-0,45; -0,34]). Der Bedarf einer Intensivierung der Insulinbehandlung bei Insulin-naiven Patienten wurde mit Liraglutid gegenüber Placebo (gegenüber dem Behandlungsbeginn) um 48 % reduziert (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Blutdruck und Herzfrequenz**

Über die Dauer der Phase-3a-Studien verringerte Liraglutid den systolischen Blutdruck im Durchschnitt um 2,3 bis 6,7 mmHg gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zum aktiven Vergleichspräparat war die Abnahme 1,9 bis 4,5 mmHg.

Eine durchschnittliche Zunahme der Herzfrequenz vom Ausgangswert von 2 bis 3 Schlägen pro Minute wurde mit Liraglutid in klinischen Langzeitstudien einschließlich LEADER beobachtet. In der LEADER Studie wurde kein klinischer Langzeiteffekt einer erhöhten Herzrate auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet.

- **Mikrovaskuläre Bewertung**

Die Ergebnisse in der LEADER Studie bezüglich mikrovaskulärer Ereignisse beinhalteten Nephropathie und Retinopathie. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines mikrovaskulären Ereignisses für Liraglutid gegenüber Placebo hatte eine HR von 0,84 [0,73; 0,97]. Die HR für Liraglutid gegenüber Placebo war 0,78 [0,67; 0,92] bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer Nephropathie und 1,15 [0,87; 1,52] bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer Retinopathie.

- **Immunogenität**

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid gegen Liraglutid gerichtete Antikörper bilden. Im Durchschnitt bildeten 8,6 % der Patienten Antikörper. Die Bildung von Antikörpern ist nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Liraglutid verbunden.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Victoza im Vergleich zu Placebo als Zusatz zu Metformin ± Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren mit Typ 2 Diabetes verglichen wurde, war Victoza der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen überlegen (-1,06, [-1,65, 0,46]). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich HbA_{1c} betrug 1,3 % nach einer unverblindeten Verlängerung von zusätzlich 26 Wochen und bestätigte die anhaltende glykämische Kontrolle mit Victoza.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Victoza war vergleichbar mit dem, welches bei mit Victoza behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

Basierend auf einer adäquaten glykämischen Kontrolle oder Verträglichkeit verblieben 30 % der Studienteilnehmer bei einer Dosis von 0,6 mg, 17 % steigerten die Dosis auf 1,2 mg und 53 % steigerten die Dosis auf 1,8 mg.

Weitere klinische Daten

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) und Sitagliptin (ein DPP-4-Inhibitor, 100 mg) bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,5 %), war Liraglutid in beiden Dosierungen der Behandlung mit Sitagliptin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,24 %, -1,50 % gegenüber -0,90 %, $p < 0,0001$). Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, zeigten eine signifikante Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (-2,9 kg und -3,4 kg gegenüber -1,0 kg, $p < 0,0001$). Bei den mit Liraglutid behandelten Patienten trat zu einem größeren Anteil vorübergehende Übelkeit auf im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (20,8 % und 27,1 % unter Liraglutid gegenüber 4,6 % unter Sitagliptin). Die HbA_{1c}-Senkung und die nach 26 Wochen der Behandlung mit Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) beobachtete Überlegenheit gegenüber Sitagliptin wurden nach 52 Behandlungswochen aufrecht erhalten (-1,29 % und -1,51 % gegenüber -0,88 %, $p < 0,0001$). Die Umstellung von Patienten von Sitagliptin auf Liraglutid nach 52 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,24 % und -0,45 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,07 und -0,67 bis -0,23) zum Zeitpunkt Woche 78, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung.

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich 1,8 mg Liraglutid und zweimal täglich 10 µg Exenatid bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin- und/oder Sulfonylharnstoff-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,3 %), war Liraglutid der Behandlung mit Exenatid hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,12 % gegenüber -0,79 %; geschätzter Behandlungsunterschied: -0,33; 95 % KI: -0,47 bis -0,18). Mit Liraglutid erreichten im Vergleich mit Exenatid signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} unter 7 % (54,2 % gegenüber 43,4 %, $p = 0,0015$). Beide Behandlungen resultierten in einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von näherungsweise 3 kg. Die Umstellung von Patienten von Exenatid auf Liraglutid nach 26 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,32 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,24) zum Zeitpunkt Woche 40, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung. Während der 26 Wochen ereigneten sich 12 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 235 Patienten (5,1 %), die Liraglutid anwendeten, während bei 232 Patienten, die Exenatid anwendeten, 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (2,6 %). Bezüglich der von den Ereignissen betroffenen Systemorganklassen gab es kein konsistentes Muster.

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid und 20 µg Lixisenatid bei 404 Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,4 %), war Liraglutid der Behandlung mit Lixisenatid hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen überlegen (-1,83 % gegenüber -1,21 %, $p < 0,0001$). Mit Liraglutid erreichten im Vergleich mit Lixisenatid signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} unter 7 % (74,2 % gegenüber 45,5 %, $p < 0,0001$), sowie einen HbA_{1c}-Zielwert unter oder gleich 6,5 % (54,6 % gegenüber 26,2 %, $p < 0,0001$). Eine Gewichtsabnahme

wurde bei beiden Behandlungsgruppen beobachtet (-4,3 kg mit Liraglutid und -3,7 kg mit Lixisenatid). Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wurden unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger berichtet (43,6 % gegenüber 37,1 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Liraglutid nach subkutaner Gabe ist langsam, die Maximalkonzentration wird 8–12 Stunden nach der Dosierung erreicht. Bei einer subkutanen Einzeldosis von 0,6 mg betrug die ermittelte maximale Liraglutid-Konzentration 9,4 nmol/l (durchschnittliches Körpergewicht ungefähr 73 kg). Bei 1,8 mg Liraglutid erreichte die durchschnittliche Konzentration im Steady State ($AUC_{\tau/24}$) ca. 34 nmol/l (durchschnittliches Körpergewicht ungefähr 76 kg). Mit zunehmendem Körpergewicht sinkt die Liraglutid-Exposition. Die Liraglutid-Exposition stieg proportional mit der Dosis. Nach Gabe einer Einzeldosis Liraglutid betrug der intraindividuelle Variationskoeffizient für die AUC 11 %. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von Liraglutid liegt bei ungefähr 55 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Gabe beträgt 11–17 l. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Liraglutid ist 0,07 l/kg. Liraglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 98 %).

Biotransformation

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [^3H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen ($\leq 9\%$ und $\leq 5\%$ der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Nach einer Dosis [^3H]-Liraglutid wurde kein intaktes Liraglutid in Urin oder Fäzes nachgewiesen. Nur ein geringer Teil der eingesetzten Radioaktivität wurde als Liraglutid-verwandte Metabolite in Urin oder Fäzes ausgeschieden (6 % bzw. 5 %). Die Radioaktivität in Urin und Fäzes wurde hauptsächlich in den ersten 6–8 Tagen ausgeschieden und stimmte jeweils mit den drei Nebenmetaboliten überein.

Die mittlere Clearance nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis Liraglutid beträgt ungefähr 1,2 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Ausgehend von Ergebnissen einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden und populationspharmakokinetischen Datenanalysen von Patienten (18 bis 80 Jahre) hat das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Geschlecht

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen von männlichen und weiblichen Patienten und einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden hat das Geschlecht keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Adipositas

Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass der Body Mass Index (BMI) keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13–23 % vermindert.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ebenso wiesen Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–59 ml/min, siehe Abschnitt 5.1) in einer 26-wöchigen klinischen Studie eine 26 % niedrigere Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mit normaler Nierenfunktion oder leichter Einschränkung der Nierenfunktion auf, die in einer separaten Studie eingeschlossen waren.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes ab dem Alter von 10 Jahren untersucht. Die Liraglutid-Exposition war bei Jugendlichen und Kindern vergleichbar mit der bei Erwachsenen beobachteten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Propylenglycol
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Anbruch: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Anbruch: Unter 30 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone aus Glas (Glasart I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem laminierten Gummipfättchen (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polyolefin und Polyacetal.

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung entsprechend 30 Dosen zu je 0,6 mg, 15 Dosen zu je 1,2 mg oder 10 Dosen zu je 1,8 mg.

Packungsgrößen zu 1, 2, 3, 5 oder 10 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Victoza darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht. Einmal gefrorenes Victoza darf nicht mehr verwendet werden.

Victoza kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln entwickelt.
Nadeln sind nicht enthalten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/529/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juni 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

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

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

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

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
Liraglutid

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 Pen
2 Pens
3 Pens
5 Pens
10 Pens

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung entsprechend 30 Dosen zu je 0,6 mg, 15 Dosen zu je 1,2 mg oder 10 Dosen zu je 1,8 mg.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

Victoza Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln entwickelt. Nadeln sind nicht enthalten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwerfen Sie den Pen 1 Monat nach Anbruch.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Nach Anbruch den Pen unter 30 °C oder im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Victoza

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FERTIGPEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Victoza 6 mg/ml Injektionszubereitung
Liraglutid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen Liraglutid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Victoza und wofür wird es angewendet?

Victoza enthält den Wirkstoff Liraglutid. Es hilft Ihrem Körper, den Blutzuckerspiegel zu senken, wenn dieser zu hoch ist. Das Arzneimittel verlangsamt auch die Nahrungspassage durch Ihren Magen und kann dazu beitragen, Herzerkrankungen zu verhindern.

Victoza wird allein angewendet, wenn Ihr Blutzuckerspiegel durch eine Diät sowie körperliche Aktivität allein nicht ausreichend reguliert wird, und wenn Sie Metformin (ein anderes Antidiabetikum) nicht anwenden können.

Victoza wird zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes angewendet, wenn diese nicht ausreichen, um Ihren Blutzuckerspiegel zu regulieren. Dazu können gehören:

- Antidiabetika zum Einnehmen (wie Metformin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2i)) und/oder Insulin.

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

Victoza darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Liraglutid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal:

- bevor Sie Victoza anwenden.
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten.

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

Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, wenn bei Ihnen Typ 1 Diabetes (Ihr Körper produziert kein Insulin) oder eine diabetische Ketoazidose (eine Komplikation des Diabetes mit hohem Blutzucker und vermehrter Atemanstrengung) besteht. Es ist kein Insulin und sollte deshalb nicht als ein Ersatz für Insulin angewendet werden.

Die Anwendung von Victoza wird nicht empfohlen, wenn Sie Dialysepatient sind.

Die Anwendung von Victoza wird nicht empfohlen, wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.

Die Anwendung von Victoza wird nicht empfohlen, wenn Sie an einer schweren Herzinsuffizienz leiden.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie an einer schweren Magen- oder Darmerkrankung leiden, die zu einer verzögerten Magenentleerung (sogenannte Gastroparese) führt, oder bei entzündlichen Darmkrankheiten.

Wenn bei Ihnen Symptome einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) wie anhaltende, schwere Bauchschmerzen bestehen, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt befragen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie an einer Schilddrüsenerkrankung einschließlich Schilddrüsenknoten und -vergrößerung leiden, befragen Sie Ihren Arzt.

In einigen Fällen kann zu Beginn der Behandlung mit Victoza ein Flüssigkeitsverlust/eine Dehydrierung bei Ihnen auftreten, z. B. bei Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. Es ist sehr wichtig, einer Dehydrierung durch das Trinken von viel Flüssigkeit vorzubeugen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie diesbezüglich Fragen oder Bedenken haben.

Kinder und Jugendliche

Victoza kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren angewendet werden. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor.

Anwendung von Victoza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal vor allem, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- einen Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glibenclamid) oder ein Insulin. Bei der Anwendung von Victoza zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin kann bei Ihnen eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten, da Sulfonylharnstoffe oder Insulin das Risiko für eine Unterzuckerung erhöhen. Wenn Sie mit einer gemeinsamen Anwendung dieser Arzneimittel beginnen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins zu senken. Warnsignale für niedrigen Blutzuckerspiegel finden Sie in Abschnitt 4. Wenn Sie außerdem einen Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glibenclamid) einnehmen oder ein Insulin anwenden, kann Ihr Arzt Sie bitten, Ihren Blutzuckerspiegel zu messen. Dies hilft Ihrem Arzt bei der Entscheidung, ob die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins geändert werden muss.
- wenn Sie Insulin anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Sie die Insulindosis verringern, und Ihnen empfehlen, Ihren Blutzucker häufiger zu kontrollieren, um einer Hyperglykämie (einem hohen Blutzuckerspiegel) und einer diabetischen Ketoazidose (einer Komplikation bei Diabetes, die auftritt, wenn der Körper aufgrund eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, den Blutzucker abzubauen) vorzubeugen.
- Warfarin oder andere blutgerinnungshemmende Arzneimittel zum Einnehmen. Häufigeres Untersuchen Ihres Blutes zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit kann erforderlich sein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie denken, Sie könnten schwanger sein oder wenn Sie planen, schwanger zu werden. Victoza darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

Es ist nicht bekannt, ob Victoza in die Muttermilch übergeht; wenden Sie daher dieses Arzneimittel nicht in der Stillzeit an.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unterzuckerungen (Hypoglykämien) können Ihre Konzentrationsfähigkeit herabsetzen. Vermeiden Sie es, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, wenn Sie Anzeichen einer Hypoglykämie bemerken. Weitere Informationen über die Warnzeichen einer Unterzuckerung finden Sie in Abschnitt 4. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen zu diesem Thema.

Wichtige Information über einige Bestandteile von Victoza

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. D. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Victoza anzuwenden?

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

- Die Anfangsdosis beträgt 0,6 mg einmal täglich, mindestens eine Woche lang.
- Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie die Dosis auf 1,2 mg einmal täglich erhöhen sollen.
- Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie anweisen, die Dosis weiter auf 1,8 mg einmal täglich zu erhöhen, wenn eine Dosis von 1,2 mg nicht zu einer ausreichenden Senkung des Blutzuckerspiegels führt.

Ändern Sie Ihre Dosis nicht, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie dazu aufgefordert.

Victoza wird als Injektion unter die Haut gespritzt (subkutan). Spritzen Sie das Arzneimittel nicht in eine Vene oder einen Muskel. Die am besten geeigneten Stellen für das Geben der Spritze sind die Vorderseite Ihrer Oberschenkel, die Vorderseite Ihres Bauches (Abdomen) oder Ihr Oberarm. Wechseln Sie die Stelle, in die Sie injizieren, jeden Tag, um das Risiko von Knotenbildung zu verringern.

Sie können sich die Spritze zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten geben. Wenn Sie einen Tageszeitpunkt gefunden haben, der Ihnen am meisten zusagt, sollten Sie Victoza annähernd zur gleichen Tageszeit spritzen.

Vor der ersten Anwendung des Pens wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie ihn richtig anwenden.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Victoza angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Victoza angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Sie benötigen möglicherweise sofortige ärztliche Behandlung. Es können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Unterzuckerung (Hypoglykämie) bei Ihnen auftreten. Warnzeichen einer Unterzuckerung finden Sie in Abschnitt 4.

Wenn Sie die Anwendung von Victoza vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie Victoza an, sobald es Ihnen einfällt.

Sollten jedoch mehr als 12 Stunden seit der geplanten Anwendung von Victoza vergangen sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Spritzen Sie dann die nächste Dosis wie üblich am folgenden Tag.

Spritzen Sie keine Extra-Dosis und erhöhen Sie nicht die Dosis am folgenden Tag, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Victoza abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Victoza nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Wenn Sie das Arzneimittel absetzen, kann Ihr Blutzuckerspiegel steigen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen

- Unterzuckerung (Hypoglykämie). Die folgenden Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten: kalter Schweiß, kühle blasser Haut, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, Unwohlsein, Hungergefühl, Sehstörungen, Müdigkeit, Schwäche, Nervosität, Ängstlichkeit, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Zittern (Tremor). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie Unterzuckerungen behandeln und was Sie tun müssen, wenn Sie diese Warnzeichen bemerken. Das Auftreten einer Unterzuckerung ist wahrscheinlicher, wenn Sie zusätzlich einen Sulfonylharnstoff einnehmen oder ein Insulin anwenden. Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Dosis dieser Arzneimittel reduzieren, bevor Sie die Behandlung mit Victoza beginnen.

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Anwendern betreffen

- Eine schwere Form der allergischen Reaktion (anaphylaktische Reaktion) mit zusätzlichen Symptomen wie z. B. Probleme bei der Atmung, Anschwellen des Rachens und des Gesichts, beschleunigter Herzschlag, usw. Wenn Sie diese Symptome bemerken, sollten Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und so bald wie möglich Ihren Arzt informieren.
- Darmverschluss. Eine schwere Form der Verstopfung mit zusätzlichen Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen usw.

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Anwendern betreffen

- Fälle von Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis). Eine Pankreatitis kann eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung sein. Brechen Sie die Behandlung mit Victoza ab und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

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

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen

- Übelkeit. Lässt meist im Laufe der Zeit nach.
- Durchfall. Lässt meist im Laufe der Zeit nach.

Häufig

- Erbrechen.

Wenn Sie die Behandlung mit Victoza beginnen, kann in einigen Fällen ein Flüssigkeitsverlust (Dehydrierung) auftreten, z. B. bei Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. Es ist wichtig, viel zu trinken, um eine Dehydrierung zu vermeiden.

- Kopfschmerzen
- Verdauungsstörung
- Magenschleimhautentzündung (Gastritis): Anzeichen sind Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.
- Speiseröhrenerkrankung mit Rückfluss von Magensäure (Gastroösophageale Refluxkrankheit). Eines der möglichen Anzeichen ist Sodbrennen.
- Schmerzender oder geschwollener Bauch
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Blähungen (Flatulenz)
- Verminderter Appetit
- Bronchitis
- Erkältung
- Schwindel
- Erhöhter Puls
- Müdigkeit
- Zahnschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Blutergüsse, Schmerzen, Hautreizung, Jucken und Hautausschlag)
- Erhöhung von Pankreasenzymen (wie Lipase und Amylase).

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen

- Allergische Reaktionen wie Pruritus (Juckreiz) und Urtikaria (ein Hautausschlag)
- Dehydrierung, manchmal in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion
- Unwohlsein
- Gallensteine
- Entzündung der Gallenblase
- Veränderung des Geschmacks
- Verzögerung der Magenentleerung.

Nicht bekannt: Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden

- Knoten unter der Haut können durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose; es ist nicht bekannt, wie häufig dies auftritt).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Victoza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Vor Anbruch:

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

Während des Gebrauchs:

Sie können den Pen einen Monat lang verwenden, wenn Sie ihn bei einer Temperatur von unter 30 °C oder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern, aber nicht in der Nähe des Gefrierfachs. Nicht einfrieren. Wenn Sie den Pen nicht verwenden, lassen Sie die Penkappe aufgesetzt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Victoza enthält

- Der Wirkstoff ist: Liraglutid. 1 ml Injektionslösung enthält 6 mg Liraglutid. Ein Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Victoza aussieht und Inhalt der Packung

Victoza wird als klare und farblose oder nahezu farblose Injektionslösung in einem Fertigpen geliefert. Jeder Pen enthält 3 ml Lösung entsprechend 30 Dosen zu je 0,6 mg, 15 Dosen zu je 1,2 mg oder 10 Dosen zu je 1,8 mg.

Victoza ist in Packungsgrößen zu 1, 2, 3, 5 oder 10 Pens erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Nadeln sind nicht enthalten.

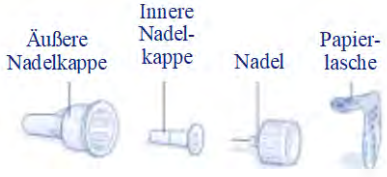
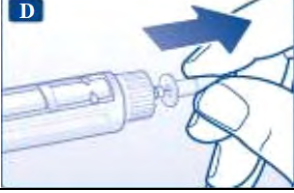
Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN VICTOZA PEN Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung sorgfältig durch, bevor Sie Ihren Pen anwenden. Ihr Pen wird mit 18 mg Liraglutid geliefert. Sie können Dosierungen von 0,6 mg, 1,2 mg und 1,8 mg einstellen. Der Pen wurde für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Injektionsnadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einer minimalen Dicke von 32 G (0,25/0,23 mm) entwickelt.	Nadel (Beispiel) 
Victoza Pen 	
Bereiten Sie Ihren Pen vor Überprüfen Sie die Bezeichnung und das farbige Etikett Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Liraglutid enthält. Die Anwendung des falschen Arzneimittels kann schwere Gesundheitsschäden hervorrufen. Ziehen Sie die Penkappe ab.	A 
Ziehen Sie die Papierlasche von einer neuen Einweg-Nadel ab. Schrauben Sie die Nadel gerade und fest auf Ihren Pen.	B 
Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und bewahren Sie diese für später auf.	C 
Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.	D 
⚠ Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel. Dies reduziert das Risiko von Verunreinigungen, Infektionen, Austreten von Liraglutid, verstopften Nadeln und ungenauen Dosierungen. ⚠ Achten Sie darauf, die Nadel nicht zu verbiegen oder zu beschädigen. ⚠ Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen. Sie könnten sich mit der Nadel stechen.	
Die Pflege Ihres Pens • Versuchen Sie nicht Ihren Pen zu reparieren oder auseinander zu nehmen. • Halten Sie Ihren Pen von Staub, Schmutz und allen Arten von Flüssigkeiten fern. • Reinigen Sie den Pen mit einem Tuch, das mit einem milden Reinigungsmittel benetzt wurde. • Versuchen Sie nicht ihn zu waschen, in Flüssigkeit zu legen oder mit einem Schmiermittel zu behandeln – dies kann den Pen beschädigen.	

⚠ Wichtige Informationen • Benutzen Sie Ihren Pen oder Nadeln nicht gemeinsam mit einer anderen Person. • Bewahren Sie Ihren Pen für andere unzugänglich auf, vor allem für Kinder. • Wechseln Sie die Stelle, in die Sie injizieren, jeden Tag, um das Risiko von Knotenbildung zu verringern.	
Überprüfen Sie bei jedem neuen Pen den Durchfluss Überprüfen Sie vor Ihrer ersten Injektion mit jedem neuen Pen den Durchfluss. Wenn Sie Ihren Pen bereits verwenden, fahren Sie mit „Stellen Sie Ihre Dosis ein“, Schritt H, fort. Drehen Sie den Dosiseinstellring, bis sich das Durchflusskontrollsymbol und die Markierung auf einer Linie befinden.	E  Durchflusskontrollsymbol eingestellt
Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben gerichtet. Klopfen Sie leicht mit dem Finger ein paar Mal gegen die Patrone. Dadurch sammeln sich vorhandene Luftblasen oben in der Patrone.	F 
Halten Sie die Nadel nach oben gerichtet und drücken Sie den Injektionsknopf, bis die Markierung auf 0 mg zeigt. Ein Tropfen Liraglutid sollte an der Nadelspitze erscheinen. Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie die Schritte E bis G bis zu viermal. Wenn dann immer noch kein Tropfen Liraglutid erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie die Schritte E bis G noch einmal. Verwenden Sie den Pen nicht, wenn dann immer noch kein Tropfen Liraglutid austritt. Dies deutet darauf hin, dass der Pen defekt ist und Sie einen neuen verwenden müssen.	G 
⚠ Falls Ihnen Ihr Pen auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder wenn Sie den Verdacht haben, dass etwas mit ihm nicht stimmt, schrauben Sie stets eine neue Einweg-Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Durchfluss.	

Stellen Sie Ihre Dosis ein

Überprüfen Sie stets, ob die Markierung auf 0 mg zeigt.

Drehen Sie den Dosiseinstellring, bis die gewünschte Dosis auf einer Linie mit der Markierung liegt (0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg).

Wenn Sie versehentlich die falsche Dosis eingestellt haben, können Sie dies einfach durch Vor- und Zurückdrehen des Dosiseinstellrings ändern, bis die Markierung auf die richtige Dosis zeigt.

Achten Sie darauf, nicht auf den Injektionsknopf zu drücken, wenn Sie den Dosiseinstellring rückwärts drehen, da sonst Liraglutid austreten kann.

Lässt sich der Dosiseinstellring nicht weiter drehen, bevor die Markierung auf die gewünschte Dosis zeigt, ist nicht mehr genug Liraglutid für eine komplette Dosis übrig. In diesem Fall haben Sie folgende Möglichkeiten:

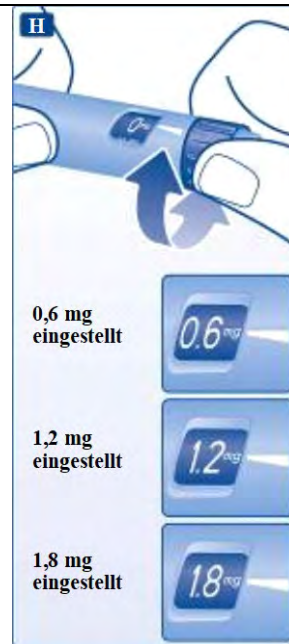
Teilen Sie Ihre Dosis auf zwei Injektionen auf:

Drehen Sie den Dosiseinstellring vor oder zurück, bis die Markierung auf 0,6 mg oder 1,2 mg zeigt. Injizieren Sie die Dosis. Bereiten Sie dann einen neuen Pen zur Injektion vor und injizieren Sie die verbleibende Menge in mg, um Ihre Dosis zu vervollständigen.

Sie dürfen Ihre Dosis nur auf Ihren gegenwärtig verwendeten Pen und einen neuen Pen aufteilen, wenn Sie durch medizinisches Fachpersonal geschult oder unterwiesen wurden. Benutzen Sie zur Berechnung der Dosis einen Taschenrechner. Wenn Sie die Dosis falsch aufteilen, könnten Sie zu wenig oder zu viel Liraglutid injizieren.

Injizieren Sie die gesamte Dosis mit einem neuen Pen:

Lässt sich der Dosiseinstellring nicht weiter drehen, bevor die Markierung auf 0,6 mg zeigt, bereiten Sie einen neuen Pen vor und injizieren Sie die gesamte Dosis mit dem neuen Pen.



- ⚠ Versuchen Sie nicht, andere Dosierungen als 0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg einzustellen. Die Zahlen in der Anzeige müssen genau mit der Markierung ausgerichtet sein, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis erhalten. Der Dosiseinstellring klickt beim Drehen. Stellen Sie Ihre Dosis nicht anhand dieses Klickens ein. Verwenden Sie nicht die Patronenskala, um die zu injizierende Menge an Liraglutid abzumessen – dies ist zu ungenau.

Injizieren Sie Ihre Dosis Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut. Führen Sie die Injektionstechnik aus, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat. Folgen Sie dann den unten aufgeführten Anweisungen: Drücken Sie zum Injizieren den Injektionsknopf, bis die Markierung auf 0 mg zeigt. Achten Sie darauf, die Anzeige nicht mit den anderen Fingern zu berühren oder beim Injizieren den Dosiseinstellring zur Seite zu drücken, da dies die Injektion blockieren kann. Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und lassen Sie die Nadel mindestens 6 Sekunden unter der Haut. Dadurch wird gewährleistet, dass Sie Ihre komplette Dosis erhalten.	
Ziehen Sie die Nadel wieder heraus. Möglicherweise sehen Sie jetzt einen Tropfen Liraglutid an der Nadelspitze. Das ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.	
Führen Sie die Nadelspitze in die äußere Nadelkappe ein, ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren.	
Ist die Nadel bedeckt, schieben Sie vorsichtig die äußere Nadelkappe vollständig auf. Schrauben Sie dann die Nadel ab. Entsorgen Sie diese vorsichtig und setzen Sie die Penkappe wieder auf. Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn vorsichtig ohne aufgeschraubte Nadel. Bitte entsorgen Sie den Pen und die Nadel entsprechend den nationalen Anforderungen.	
⚠ Entfernen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel und bewahren Sie Ihren Pen ohne aufgeschraubte Nadel auf. ⚠ Dies reduziert das Risiko von Verunreinigungen, Infektionen, Austreten von Liraglutid, verstopften Nadeln und ungenauen Dosierungen. ⚠ Pflegepersonen müssen beim Umgang mit gebrauchten Nadeln sehr vorsichtig sein – um Nadelstichverletzungen und Kreuzinfektionen zu vermeiden.	

Anhang IV

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

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

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

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

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

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