

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Victoza 6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 6 mg liraglutid*. Én ferdigfylt penn inneholder 18 mg liraglutid i 3 ml.

*analog av humant glukagonlignende peptid-1 (GLP-1-analog) fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i *Saccharomyces cerevisiae*.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs eller nesten fargeløs, isotonisk oppløsning; pH=8,15.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Victoza er indisert til behandling av voksne, ungdom og barn fra 10 år og oppover med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å bedre gastrointestinal toleranse er startdosen 0,6 mg liraglutid daglig. Etter minst én uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst én uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Daglige doser over 1,8 mg anbefales ikke.

Når Victoza gis i tillegg til sulfonylurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfonylurea eller tiazolidindion er kun for voksne pasienter.

Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere dosen av Victoza. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater og insulin, spesielt når behandling med Victoza startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (>65 år)

Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt

nyrefunksjon. Det er ingen erfaring med behandling hos pasienter med terminal nyresykdom, og Victoza anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Victoza anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for ungdom og barn fra 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Victoza skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Victoza administreres én gang daglig når som helst på dagen, uavhengig av måltider, og kan injiseres subkutan i abdomen, i låret eller i overarmen. Injeksjonsstedet og tidspunktet kan endres uten å justere dosen. Det er imidlertid å foretrekke at Victoza injiseres på omtrent samme klokkeslett hver dag, etter at det best egnede tidspunktet på dagen er valgt. Injeksjonsstedene skal alltid roteres for å redusere risikoen for amyloide avleiringer på injeksjonsstedene (se pkt. 4.8). For mer informasjon om administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Liraglutid skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Liraglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Diabetisk ketoacidose har vært rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin (se pkt. 4.2).

Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA ("New York Heart Association") klasse IV, og liraglutid anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene.

Det er begrenset erfaring hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese. Bruk av liraglutid anbefales ikke til disse pasientene, da dette er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diaré.

Aspirasjon i forbindelse med generell anestesi eller dyp sedasjon

Tilfeller av pulmonal aspirasjon har blitt rapportert hos pasienter som får GLP-1-reseptoragonister og er under generell anestesi eller dyp sedasjon. Den økte risikoen for resterende mageinnhold på grunn av forsinket magetømming (se pkt. 4.8) bør derfor vurderes før igangsettelse av prosedyrer med generell anestesi eller dyp sedasjon.

Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt bør liraglutid seponeres; dersom akutt pankreatitt bekreftes, bør behandling med liraglutid ikke gjenopptas (se pkt. 4.8 og 5.1).

Thyreoidesykdommer

Thyreoidabivirkninger, slik som struma, er rapportert i kliniske studier og spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoidesykdom. Liraglutid bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Hypoglykemi

Pasienter som får liraglutid i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.8). Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea eller insulin.

Dehydrering

Tegn og symptomer på dehydrering, inkludert nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert hos pasienter behandlet med liraglutid. Pasienter som behandles med liraglutid bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

Hjelpestoffer

Victoza inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro har liraglutid vist svært lavt potensiale for farmakokinetiske interaksjoner med andre virkestoffer relatert til cytokrom P-450 og plasmaproteinbinding.

Den lille forsinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjonen, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. Noen få pasienter behandlet med liraglutid rapporterte minst én episode med kraftig diaré. Diaré kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig.

Warfarin og andre kumarinderivater

Det er ikke utført noen interaksjonsstudie. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Ved oppstart av behandling med liraglutid hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater anbefales hyppigere monitorering av INR ("International Normalised Ratio").

Paracetamol

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av paracetamol etter en enkeltdose på 1000 mg. Paracetamol $C_{\max}$ ble redusert med 31 % og median $t_{\max}$ ble forsinket med opp til 15 min. Det er ikke nødvendig med dosejustering av paracetamol ved samtidig bruk med liraglutid.

Atorvastatin

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av atorvastatin i klinisk relevant grad etter inntak av en enkeltdose av atorvastatin på 40 mg. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av atorvastatin når det gis sammen med liraglutid. Atorvastatin $C_{\max}$ ble redusert med 38 % og median $t_{\max}$ ble

forsinket fra 1 time til 3 timer med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av griseofulvin etter administrasjon av en enkeltdose av griseofulvin på 500 mg. Griseofulvin $C_{\max}$ økte med 37 %, mens median $t_{\max}$ ikke ble endret. Dosejusteringer for griseofulvin og andre forbindelser med lav løselighet og høy permeabilitet er ikke nødvendig.

Digoksin

Enkeltdoseadministrasjon av digoksin 1 mg med liraglutid resulterte i en reduksjon i AUC for digoksin på 16 %; $C_{\max}$ ble redusert med 31 %. Digoksin median $t_{\max}$ ble forsinket fra 1 time til 1,5 time. Ingen dosejustering for digoksin er nødvendig basert på disse resultatene.

Lisinopril

Enkeltdoseadministrasjon av lisinopril 20 mg med liraglutid resulterte i en reduksjon i AUC for lisinopril på 15 %; $C_{\max}$ ble redusert med 27 %. Lisinopril median $t_{\max}$ ble forsinket fra 6 timer til 8 timer med liraglutid. Ingen dosejustering for lisinopril er nødvendig basert på disse resultatene.

Orale antikonseptiva

Liraglutid reduserte $C_{\max}$ for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 12 % og 13 % etter administrasjon av en enkeltdose av et oralt antikonseptivum. $T_{\max}$ ble forsinket med 1,5 time med liraglutid for begge forbindelser. Det var ingen klinisk relevant effekt på den samlede eksponering verken for etinyløstradiol eller levonorgestrel. Den svangerskapsforebyggende effekten antas derfor å være upåvirket ved samtidig administrasjon med liraglutid.

Insulin

Ingen farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert mellom liraglutid og insulin detemir ved administrering av en enkeltdose insulin detemir 0,5 E/kg til pasienter med type 2-diabetes som var i steady state med liraglutid 1,8 mg.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av liraglutid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Liraglutid skal ikke brukes under graviditet, i stedet anbefales bruk av insulin. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen med Victoza seponeres.

Amming

Det er ikke kjent om liraglutid går over i morsmelk. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter (se pkt. 5.3). På grunn av manglende erfaring, bør ikke Victoza brukes under amming.

Fertilitet

Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende implantat, indikerte dyrestudier ingen skadelige effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Victoza har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner, særlig når Victoza brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I fem store kliniske fase 3a-langtidsstudier har over 2500 voksne pasienter fått behandling med Victoza alene eller i kombinasjon med metformin, et sulfonylureapreparat (med eller uten metformin) eller metformin pluss rosiglitazon.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale sykdommer: kvalme og diaré var svært vanlige, mens oppkast, obstipasjon, magesmerte og dyspepsi var vanlige. I begynnelsen av behandlingen kan disse gastrointestinale bivirkningene forekomme hyppigere. Disse bivirkningene reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Hodepine og nasofaryngitt var også vanlig. I tillegg var hypoglykemi vanlig, og svært vanlig når liraglutid ble brukt i kombinasjon med et sulfonylureapreparat. Alvorlig hypoglykemi er primært blitt observert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert i langtids kontrollerte fase 3a-studier, LEADER-studien (en langtids kardiovaskulær endepunktsstudie) og spontanrapporterte (etter markedsføring) bivirkninger. Frekvenser av alle bivirkninger er beregnet basert på deres insidens i kliniske fase 3a-studier. Frekvenser defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger i langtids kontrollerte fase 3a-studier, i den langtids kardiovaskulære endepunktsstudien (LEADER) og spontanrapporterte (etter markedsføring) bivirkninger

MedDRA organklasse system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt Bronkitt				
Forstyrrelser i immunsyste met				Anafylaktisk e reaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer		Hypoglykem i Anoreksi Redusert appetitt	Dehydrering			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Dysgeusi			

MedDRA organklasse system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer		Økt hjerterefrekvens				
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Diaré	Oppkast Dyspepsi Magesmerte, øvre Obstipasjon Gastritt Flatulens Abdominal distensjon Gastroøsofageal reflukssykdom Abdominalt ubehag Tannpine	Forsinket magetømming	Intestinal obstruksjon	Pankreatitt (inkludert nekrotiserende pankreatitt)	
Sykdommer i lever og galleveier			Gallesten Kolecystitt			
Hud- og underhudssykdommer		Hudutslett	Urtikaria Kløe			Kutan amyloidose
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon Nyresvikt, akutt			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet Reaksjoner på injeksjonsstedet	Malaise			
Undersøkelser		Økt lipase* Økt amylase*				

* Fra klinisk kontrollerte fase 3b- og fase 4-studier, og kun der hvor det ble foretatt enzymmåling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I en klinisk studie med liraglutid som monoterapi var frekvensen av hypoglykemi lavere for liraglutid enn frekvensen rapportert for pasienter behandlet med aktiv komparator (glimepirid). De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale sykdommer, infeksiose og parasittære sykdommer.

Hypoglykemi

De fleste tilfeller av bekreftet hypoglykemi i kliniske studier var milde. Det ble ikke observert noen episoder med alvorlig hypoglykemi i studien med liraglutid brukt som monoterapi. Alvorlig hypoglykemi var mindre vanlig og har primært vært observert med liraglutid kombinert med et sulfonylureapreparat (0,02 tilfeller/pasientår). Svært få episoder (0,001 tilfeller/pasientår) ble observert ved administrasjon av liraglutid kombinert med andre orale antidiabetika enn sulfonylureapreparater. Risikoen for hypoglykemi er lav ved kombinasjonsbehandling med basalinsulin og liraglutid (1,0 tilfeller per pasientår, se pkt. 5.1). I LEADER-studien ble det rapportert lavere frekvens av alvorlige hypoglykemiske episoder med liraglutid versus placebo (1,0 versus 1,5 hendelser per 100 pasientår; estimert frekvensratio 0,69 [0,51 til 0,93]) (se pkt. 5.1). For pasienter behandlet med ferdigblandet insulin ved baseline og i minst 26 påfølgende uker, var frekvensen av alvorlig hypoglykemi for både liraglutid og placebo 2,2 hendelser per 100 pasientår.

Gastrointestinale bivirkninger

Ved kombinasjon av liraglutid med metformin, rapporterte 20,7 % av pasientene minst én episode med kvalme, og 12,6 % av pasientene rapporterte minst én episode med diaré. Ved kombinasjon av liraglutid med et sulfonylureapreparat, rapporterte 9,1 % av pasientene minst én episode med kvalme, og 7,9 % av pasientene rapporterte minst én episode med diaré. De fleste episodene var milde til moderate og de var doseavhengige. Ved vedvarende behandling ble frekvensen og alvorlighetsgraden redusert hos de fleste pasienter som i begynnelsen opplevde kvalme.

Pasienter >70 år kan oppleve flere gastrointestinale effekter når de behandles med liraglutid. Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance henholdsvis 60-90 ml/min og 30-59 ml/min) kan oppleve flere gastrointestinale effekter når de behandles med liraglutid.

Gallesten og kolecystitt

Få tilfeller av gallesten (0,4 %) og kolecystitt (0,1 %) er rapportert under kliniske langtids kontrollerte fase 3a-studier med liraglutid. I LEADER-studien var frekvensen av gallesten og kolecystitt henholdsvis 1,5 % og 1,1 % for liraglutid og 1,1 % og 0,7 % for placebo (se pkt. 5.1).

Kutan amyloidose

Kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2).

Avbrytelse

Insidensen for avbrytelse på grunn av bivirkninger var 7,8 % for pasienter behandlet med liraglutid og 3,4 % for pasienter behandlet med komparator i de kontrollerte langtidsstudiene (26 uker eller lengre). De hyppigste bivirkningene av liraglutid som førte til avbrudd, var kvalme (2,8 % av pasientene) og oppkast (1,5 %).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet er rapportert hos ca. 2 % av pasientene som fikk Victoza i langtids (26 uker eller lengre) kontrollerte studier. Disse reaksjonene har vanligvis vært milde.

Pankreatitt

Få tilfeller av akutt pankreatitt (< 0,2 %) er rapportert under kliniske langtids kontrollerte fase 3-studier med Victoza. Pankreatitt var også rapportert fra bruk etter markedsføring. I LEADER-studien var frekvensen av akutt pankreatitt bekreftet av en ekstern komité, og frekvensen var henholdsvis 0,4 % for liraglutid og 0,5 % for placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner inkludert urtikaria, hudutslett og kløe er rapportert ved bruk av Victoza etter markedsføring.

Noen få tilfeller av anafylaktiske reaksjoner med tilleggssymptomer som hypotensjon, palpitasjoner, dyspné og ødem er rapportert ved bruk av Victoza etter markedsføring. Få tilfeller (0,05 %) av angioødem er rapportert i løpet av alle langtids kliniske studier med Victoza.

Pediatrisk populasjon

Totalt sett var frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdom og barn fra 10 år og oppover sammenlignbar med det som ble observert i den voksne populasjonen. Frekvensen av bekreftede hypoglykemiske episoder var høyere med liraglutid (0,58 tilfeller/pasientår) sammenlignet med placebo (0,29 tilfeller/pasientår). Hos pasienter som ble behandlet med insulin før en bekreftet hypoglykemisk episode var frekvensen høyere med liraglutid (1,82 tilfeller/pasientår) sammenlignet med placebo (0,91 tilfeller/pasientår). Det forekom ingen alvorlige hypoglykemiske episoder i behandlingsgruppen som fikk liraglutid.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Fra kliniske studier og ved bruk etter markedsføring er det rapportert overdoser på opptil 40 ganger (72 mg) anbefalt vedlikeholdsdose. Rapporterte tilfeller inkluderte sterk kvalme, oppkast, diaré og alvorlig hypoglykemi.

Ved eventuell overdosering må egnet støttebehandling initieres i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. Pasienten skal observeres for kliniske tegn på dehydrering og blodglukosenivåene skal overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger. ATC-kode: A10BJ02

Virkningsmekanisme

Liraglutid er en GLP-1-analog med 97 % sekvenshomologi for human GLP-1 som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren. GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, et endogent inkretinhormon som forsterker glukose-avhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. I motsetning til naturlig GLP-1 har liraglutid hos mennesker en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som egner seg til administrasjon én gang daglig. Etter subkutan administrasjon er den forlengede virkningsprofilen basert på tre mekanismer: selvassosiasjon, noe som gir langsom absorpsjon; binding til albumin og høyere enzymatisk stabilitet mot dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) og NEP-enzymmer (nøytral endopeptidase), noe som gir lang halveringstid i plasma.

Virkningen til liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer, noe som gir en økning i syklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Liraglutid stimulerer insulinutskillelse på en glukoseavhengig måte. Samtidig reduserer liraglutid uheldig høy glukagonutskillelse, også på en glukoseavhengig måte. Ved høy blodglukose blir således insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelse. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. GLP-1 er en fysiologisk regulator for appetitt og matinntak, men den nøyaktige virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt.

I dyrestudier førte perifer administrasjon av liraglutid til opptak i spesifikke områder av hjernen som er involvert i regulering av appetitt, der liraglutid, via spesifikk aktivering av GLP-1-reseptoren (GLP-1R) økte hovedsignalene for metthet og svekket hovedsignalene for sult, noe som førte til lavere kroppsvekt.

GLP-1-reseptorer er også uttrykt på spesifikke steder i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. I musemodeller på aterosklerose forhindret liraglutid progresjon av aortaplakk og reduserte inflammasjon i plakket. I tillegg hadde liraglutid en gunstig effekt på plasmalipider. Liraglutid reduserte ikke plakkstørrelsen på allerede etablerte plakker.

Farmakodynamiske effekter

Liraglutid har 24 timers varighet og forbedrer glykemisk kontroll ved å senke fastende og postprandial blodglukose hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2.

Fem dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte kliniske fase 3a-studier ble utført hos voksne for å evaluere effekten av liraglutid på glykemisk kontroll (tabell 2). Behandling med liraglutid viste klinisk og statistisk signifikante forbedringer av glykosylert hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), fastende plasmaglukose og postprandial glukose sammenlignet med placebo.

Disse studiene inkluderte 3978 behandlede pasienter med diabetes mellitus type 2 (2501 pasienter behandlet med liraglutid), 53,7 % menn og 46,3 % kvinner, 797 pasienter (508 behandlet med liraglutid) var ≥65 år og 113 pasienter (66 behandlet med liraglutid) var ≥75 år.

Ytterligere studier med liraglutid er utført hvor 1901 pasienter med diabetes mellitus type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i fire ublindede, randomiserte, kontrollerte kliniske studier (464, 658, 323 og 177 pasienter per studie) og en dobbeltblind, randomisert, kontrollert klinisk studie (279 pasienter).

En stor kardiovaskulær endepunktsstudie (LEADER-studien) ble også utført med liraglutid på 9340 pasienter med diabetes mellitus type 2 og med høy kardiovaskulær risiko.

- Glykemisk kontroll

Monoterapi

Liraglutid som monoterapi i 52 uker resulterte i statistisk signifikant og vedvarende reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med glimepirid 8 mg (-0,84 % for 1,2 mg, -1,14 % for 1,8 mg versus -0,51 % for komparator) hos pasienter tidligere behandlet med enten diett og fysisk aktivitet eller orale antidiabetika som monoterapi med dosering ikke høyere enn halv maksimal dose (tabell 2).

Kombinasjon med orale antidiabetika

I kombinasjonsbehandling over 26 uker med metformin, glimepirid eller metformin og rosiglitazon eller SGLT2-hemmer ± metformin, resulterte bruk av liraglutid i statistisk signifikant og vedvarende reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 2).

Tabell 2 Liraglutid i kliniske fase 3-studier som monoterapi (52 uker) og i kombinasjon med orale antidiabetika (26 uker)

	N	Gj.snitt baseline HbA _{1c} (%)	Gj.snitt HbA _{1c} endring fra baseline (%)	Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} <7%	Gj.snitt baseline vekt (kg)	Gj.snitt vekt endring fra baseline (kg)
Monoterapi						
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/dag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Tillegg til metformin (2000 mg/dag)						
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/dag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Tillegg til glimepirid (4 mg/dag)						
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/dag	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11

	N	Gj.snitt baseline HbA _{1c} (%)	Gj.snitt HbA _{1c} endring fra baseline (%)	Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} <7%	Gj.snitt baseline vekt (kg)	Gj.snitt vekt endring fra baseline (kg)
Tillegg til metformin (2000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg to ganger daglig)						
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
Tillegg til metformin (2000 mg/dag) + glimepirid (4 mg/dag)						
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
Tillegg til SGLT2-hemmer⁵ ± metformin (≥1500 mg/dag)						
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

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

***Overlegenhet (p<0,001) versus aktiv komparator, [†]Ikke-underlegenhet (p<0,0001) versus aktiv komparator

¹alle pasienter; ²tidligere monoterapi med orale antidiabetika; ³pasienter tidligere behandlet med diett⁵Victoza som tillegg til SGLT2-hemmer ble undersøkt med alle godkjente doser av SGLT2-hemmer

⁴doseringen av insulin glargin var åpen og ble brukt i henhold til retningslinjer for titrering av insulin glargin. Titrering av dosen med insulin glargin ble håndtert av pasienten etter instruksjon fra utprøveren.

Retningslinjer for titrering av insulin glargin

Egenmålt fastende plasmaglukose (FPG)	Økning av insulin glargin dose (IE)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Mål	Ingen justering
>5,5 og <6,7 mmol/l (>100 og <120 mg/dl)	0 – 2 IE ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IE

^a I henhold til individualisert anbefaling fra utprøver ved forrige besøk, for eksempel avhengig av hvorvidt pasienten hadde hatt hypoglykemi.

Kombinasjon med insulin

I en 104-ukers klinisk studie med pasienter med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med insulin degludec i kombinasjon med metformin, oppnådde 57 % av pasientene målet for HbA_{1c} <7%, og de resterende pasientene fortsatte i en 26-ukers åpen studie og ble randomisert til å legge til liraglutid eller en enkelt dose insulin aspart (til det største måltidet). I insulin degludec + liraglutid armen, ble insulindosen redusert med 20 % for å minimere risikoen for hypoglykemi. Tillegg av liraglutid resulterte i statistisk signifikant større reduksjon av HbA_{1c} (-0,73 % for liraglutid versus -0,40 % for komparator) og kroppsvekt (-3,03 versus 0,72 kg). Hyppigheten av hypoglykemiske episoder (per pasientår med eksponering) var statistisk signifikant lavere med liraglutid i tillegg, sammenlignet med tillegg av en enkelt dose insulin aspart (1,0 versus 8,15, ratio: 0,13, 95 % KI: 0,08 til 0,21).

I en 52-ukers klinisk studie resulterte tillegg av insulin detemir til liraglutid 1,8 mg og metformin hos pasienter som ikke oppnådde glykemisk behandlingsmål med liraglutid og metformin alene, i en nedgang i HbA_{1c} på 0,54 % i forhold til baseline sammenlignet med 0,20 % i kontrollgruppen som fikk liraglutid 1,8 mg og metformin. Vekttap var vedvarende. Det var en liten økning i antall mindre alvorlige hypoglykemiske episoder (0,23 versus 0,03 hendelser per pasientår).

I LEADER-studien (se avsnittet Kardiovaskulær evaluering) var 873 pasienter behandlet med ferdigblandet insulin (med eller uten orale antidiabetika) ved baseline og i minst 26 påfølgende uker. Gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline var 8,7 % for liraglutid og placebo. Ved uke 26 var estimert gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} henholdsvis -1,4 % and -0,5 % for liraglutid og placebo, med en estimert behandlingsdifferanse på -0,9 [-1,00; -0,70]_{95 % KI}. Sikkerhetsprofilen for liraglutid i kombinasjon med ferdigblandet insulin var totalt sett sammenlignbar med det som ble observert med placebo i kombinasjon med ferdigblandet insulin (se pkt. 4.8).

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en dobbeltblind studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av liraglutid 1,8 mg versus placebo som tilleggsbehandling til insulin og/eller orale antidiabetika hos pasienter med diabetes type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon, var liraglutid overlegen placebobehandling i å redusere HbA_{1c} etter 26 uker (-1,05 % versus -0,38 %).

Signifikant flere pasienter oppnådde HbA_{1c} under 7 % med liraglutid sammenlignet med placebo (52,8 % versus 19,5 %). Redusert kroppsvekt ble observert i begge grupper: -2,4 kg med liraglutid versus -1,09 kg med placebo. Risiko for hypoglykemiske episoder var sammenlignbar mellom de to behandlingsgruppene. Sikkerhetsprofilen for liraglutid var generelt tilsvarende den som ble observert i andre studier med liraglutid.

- Andel pasienter som oppnådde reduksjoner i HbA_{1c}

Liraglutid alene resulterte i en statistisk signifikant større andel av pasienter som oppnådde HbA_{1c} ≤6,5 % etter 52 uker sammenlignet med pasienter som fikk glimepirid (37,6 % for 1,8 mg og 28,0 % for 1,2 mg versus 16,2 % for komparator).

Liraglutid i kombinasjon med metformin, glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2-hemmer ± metformin medførte at en statistisk signifikant større andel av pasientene oppnådde HbA_{1c} ≤6,5 % etter 26 uker sammenlignet med pasienter som fikk disse legemidlene alene.

- Fastende plasmaglukose

Behandling med liraglutid alene og i kombinasjon med én eller to orale antidiabetika resulterte i redusert fastende plasmaglukose på 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Denne reduksjonen ble sett i løpet av de første to ukene av behandlingen.

- Postprandial glukose

Liraglutid reduserte postprandial glukose for samtlige tre daglige måltider med 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Betacellefunksjon

Kliniske studier med liraglutid tyder på forbedret betacellefunksjon basert på målinger slik som homeostasemodellberegningen for betacellefunksjonen (HOMA-B) og forholdet mellom proinsulin og insulin. Forbedret første og andre fase insulinutskillelse etter 52 ukers behandling med liraglutid ble vist i en undergruppe av pasienter med diabetes type 2 (n=29).

- Kroppsvekt

Behandling med liraglutid i kombinasjon med metformin, metformin og glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2-hemmer med eller uten metformin ble forbundet med en vedvarende vektreduksjon i området fra 0,86 kg til 2,62 kg sammelignet med placebo.

Større vektreduksjon ble sett med økende kroppsmasseindeks (BMI) ved baseline.

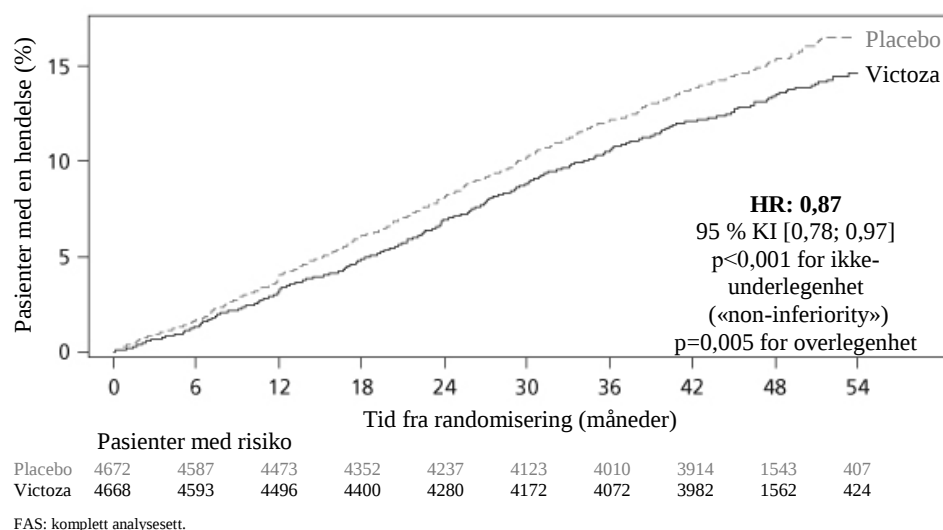
- Kardiovaskulær evaluering

Post hoc-analyse av alvorlige kardiovaskulære hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag) fra alle fase 2- og fase 3-studier med middels og lang varighet (fra 26 uker og opp til 100 uker) som omfattet 5607 pasienter (3651 eksponert for liraglutid), viste ingen økning i kardiovaskulær risiko (insidensratio på 0,75 (95 % KI 0,35; 1,63) for liraglutid versus alle komparatorer.

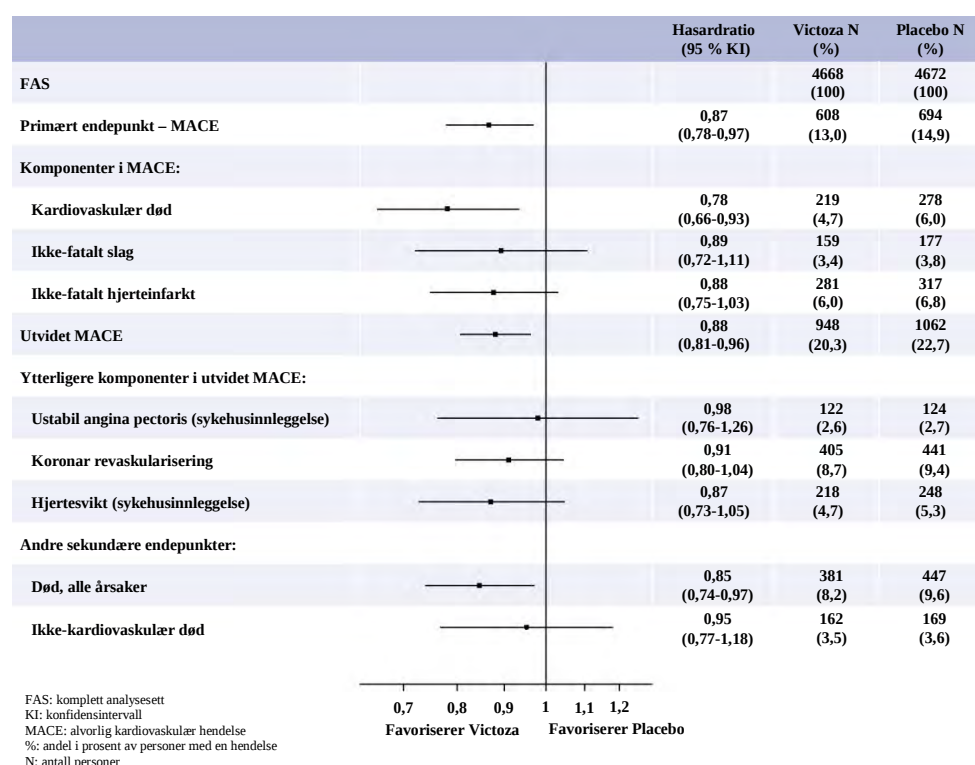
LEADER-studien ("The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results") var en multisenter, placebokontrollert, dobbeltblind klinisk studie. 9340 pasienter ble tilfeldig allokert til enten liraglutid (4668) eller placebo (4672), begge i tillegg til standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Primære endepunkt eller vital status ved studiens slutt var tilgjengelig for 99,7 % og 99,6 % av deltakerne randomisert til henholdsvis liraglutid og placebo. Observasjonsvarigheten var på minimum 3,5 år og opptil maksimalt 5 år. Studiepopulasjonen inkluderte pasienter ≥65 år (n=4329) og ≥75 år (n=836) og pasienter med lett (n=3907), moderat (n=1934) eller alvorlig (n=224) nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittsalderen var 64 år og gjennomsnittlig BMI var 32,5 kg/m². Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 12,8 år.

Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første inntreden av en hvilken som helst alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE): Kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt slag. Liraglutid var overlegen i å forebygge MACE versus placebo (figur 1). Estimert hasardratio var konsistent lavere enn 1 for alle 3 MACE-komponenter.

Liraglutid reduserte signifikant også risikoen for utvidet MACE (primær MACE, ustabil angina pectoris som førte til sykehusinnleggelse, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt) og andre sekundære endepunkter (figur 2).



Figur 1: Kaplan-Meier-plott av tid til første MACE – “FAS”-populasjon



Figur 2: Balansediagram (“Forest-plot”) av analyser av individuelle kardiovaskulære hendestyper – “FAS”-populasjon

En signifikant og vedvarende reduksjon i HbA_{1c} fra baseline til måned 36 ble observert med liraglutid versus placebo, begge som tillegg til standardbehandling (-1,16 % versus -0,77 %; estimert behandlingsdifferanse -0,40 % [-0,45; -0,34]. Behovet for intensivering av behandling med insulin var redusert med 48 % med liraglutid versus placebo hos insulin-naive pasienter ved baseline

(HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Blodtrykk og hjerterefrekvens

I løpet av fase 3a-studiene reduserte liraglutid systolisk blodtrykk med gjennomsnittlig 2,3 mmHg til 6,7 mmHg fra baseline, og sammenlignet med aktiv komparator var nedgangen på 1,9 til 4,5 mmHg. I kliniske langtidsstudier med liraglutid, LEADER-studien inkludert, ble det observert en gjennomsnittlig økning i hjerterefrekvens på 2 til 3 slag per minutt fra baseline.

I LEADER-studien ble det ikke observert langtids klinisk innvirkning av økt hjerterefrekvens på risikoen for kardiovaskulære hendelser.

- Mikrovaskulær evaluering

I LEADER-studien omfattet mikrovaskulære hendelser utfall av nefropati og retinopati. Analyser av tid til første mikrovaskulære hendelse for liraglutid versus placebo hadde en HR på 0,84 [0,73, 0,97]. HR for liraglutid versus placebo var 0,78 [0,67, 0,92] for tid til første hendelse av nefropati og 1,15 [0,87, 1,52] for tid til første hendelse av retinopati.

- Immunogenisitet

Som følge av de potensielle immunogene egenskapene til legemidler som inneholder proteiner eller peptider, kan pasienter utvikle anti-liraglutidantistoffer etter behandling med liraglutid. I gjennomsnitt utviklet 8,6 % av pasientene antistoffer. Dannelsen av slike antistoffer er ikke forbundet med redusert effekt av liraglutid.

Pediatrisk populasjon

I en dobbeltblind studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av Victoza 1,8 mg versus placebo som tilleggsbehandling til metformin ± insulin hos ungdom og barn fra 10 år og oppover med diabetes type 2, var Victoza overlegen mot placebobehandling i reduksjon av HbA_{1c} etter 26 uker (-1,06, [-1,65, 0,46]). Behandlingsforskjellen i HbA_{1c} var 1,3 % etter ytterligere 26 uker ved åpen forlengelse, som bekreftet den vedvarende glykemiske kontrollen med Victoza.

Effekt- og sikkerhetsprofilen til Victoza var sammenlignbar med det som ble observert i den voksne populasjonen behandlet med Victoza. Basert på adekvat glykemisk kontroll eller tolererbarhet, forble 30 % av studiepersonene på en dose på 0,6 mg, 17 % økte til en dose på 1,2 mg og 53 % økte til en dose på 1,8 mg.

Andre kliniske data

I en åpen studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av liraglutid (1,2 mg og 1,8 mg) og sitagliptin (en DPP-4-hemmer, 100 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert av behandling med metformin (gjennomsnittlig HbA_{1c} 8,5 %), var liraglutid, ved begge doser, statistisk bedre enn behandling med sitagliptin med hensyn til å redusere HbA_{1c} etter 26 uker (-1,24 %, -1,50 % versus -0,90 %, p<0,0001). Pasienter behandlet med liraglutid hadde signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med pasienter behandlet med sitagliptin (-2,9 kg og -3,4 kg versus -1,0 kg, p<0,0001). En større andel av pasienter behandlet med liraglutid opplevde forbigående kvalme versus pasienter behandlet med sitagliptin (20,8 % og 27,1 % for liraglutid versus 4,6 % for sitagliptin). Reduksjonene i HbA_{1c} og den forbedrede effekten av Victoza versus sitagliptin observert etter 26 ukers behandling med liraglutid (1,2 mg og 1,8 mg) vedvarte etter 52 ukers behandling (-1,29 % og -1,51 % versus -0,88, p<0,0001). Omstilling av pasienter fra sitagliptin til liraglutid etter 52 uker med behandling resulterte i en ytterligere og statistisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} (-0,24 % og -0,45 %, 95 % KI: -0,41 til -0,07 og -0,67 til -0,23) ved uke 78, men en formell kontrollgruppe var ikke etablert.

I en åpen studie, som sammenlignet effekt og sikkerhet av liraglutid 1,8 mg gitt én gang daglig og exenatid 10 mikrog gitt 2 ganger daglig hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert av behandling med metformin- og/eller sulfonylurea (gjennomsnittlig HbA_{1c} 8,3 %), var liraglutid statistisk bedre enn behandling med exenatid med hensyn til å redusere HbA_{1c} etter 26 uker (-1,12 % versus -0,79 %; estimert behandlingsforskjell: -0,33; 95 % KI: -0,47 til -0,18). Signifikant flere

pasienter oppnådde HbA_{1c} under 7 % med liraglutid sammenlignet med exenatid (54,2 % versus 43,4 %, p=0,0015). Begge behandlinger resulterte i gjennomsnittlig vekttap på ca. 3 kg. Omstilling av pasienter fra exenatid til liraglutid etter 26 ukers behandling resulterte i en ytterligere og statistisk signifikant reduksjon av HbA_{1c} (-0,32 %; 95 % KI: -0,41 til -0,24) ved uke 40, men en formell kontrollgruppe var ikke etablert. I løpet av de 26 ukene var det 12 alvorlige bivirkninger hos 235 pasienter (5,1 %) som brukte liraglutid, mens det var 6 alvorlige bivirkninger hos 232 pasienter (2,6 %) som brukte exenatid. Det var ikke noe konsistent mønster med hensyn til organklasser for bivirkninger.

I en åpen studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av liraglutid 1,8 mg med lixisenatid 20 mikrog i 404 pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert av behandling med metformin (gjennomsnittlig HbA_{1c} 8,4 %), var liraglutid bedre enn lixisenatid med hensyn til å redusere HbA_{1c} etter 26 uker med behandling (-1,83 % versus -1,21 %, p<0,0001). Signifikant flere pasienter oppnådde HbA_{1c} under 7 % med liraglutid sammenlignet med lixisenatid (74,2 % versus 45,5 %, p<0,0001), dessuten oppnådde signifikant flere pasienter HbA_{1c} som var under eller lik 6,5 % (54,6 % versus 26,2 %, p<0,0001). Tap av kroppsvekt ble observert i begge behandlingsarmene (-4,3 kg med liraglutid og -3,7 kg med lixisenatid). Gastrointestinale bivirkninger ble rapportert hyppigere med behandling med liraglutid (43,6 % versus 37,1 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av liraglutid etter subkutan administrasjon er langsom, maksimal konsentrasjon oppnås 8-12 timer etter dosering. Beregnet maksimal liraglutidkonsentrasjon var 9,4 nmol/l (gjennomsnittlig kroppsvekt ca. 73 kg) for en subkutan enkeltdose med liraglutid 0,6 mg. Ved 1,8 mg liraglutid ble gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av liraglutid (AUC_{τ/24}) ca. 34 nmol/l (gjennomsnittlig kroppsvekt ca. 76 kg). Liraglutideksponeringen reduseres med økende kroppsvekt. Liraglutideksponeringen økte proporsjonalt med dosen. Den intraindividuelle-variasjonskoeffisienten for liraglutid AUC var 11 % etter administrasjon av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet for liraglutid etter subkutan administrasjon er ca. 55 %.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet etter subkutan administrasjon er 11-17 l. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter intravenøs administrasjon av liraglutid er 0,07 l/kg. Liraglutid bindes i høy grad til plasmaproteiner (>98 %).

Biotransformasjon

I løpet av 24 timer etter administrasjon av en enkelt dose av radiomerket [³H]-liraglutid til friske personer var hovedkomponenten i plasma intakt liraglutid. To mindre plasmametabolitter ble sett (≤9 % og ≤5 % av total radioaktivitetseksposering i plasma). Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hoved eliminasjonsvei.

Eliminasjon

Intakt liraglutid ble ikke sett i urin eller feces etter en [³H]-liraglutiddose. Kun en mindre del av administrert radioaktivitet ble utskilt som liraglutidrelaterte metabolitter i urin eller feces (henholdsvis 6 % og 5 %). Radioaktiviteten i urin og feces ble hovedsakelig skilt ut i løpet av de første 6-8 dagene og korresponderte med henholdsvis tre mindre metabolitter.

Gjennomsnittlig clearance etter subkutan administrasjon av en enkeltdose liraglutid er ca. 1,2 l/t med en halveringstid for eliminasjon på ca. 13 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til liraglutid basert på resultatene fra en farmakokinetikk-studie med friske personer og dataanalyse av populasjonsfarmakokinetikk på pasienter (18 til 80 år).

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til liraglutid basert på resultatene fra en dataanalyse av populasjonsfarmakokinetikken for mannlige og kvinnelige pasienter og en farmakokinetikk-studie på friske personer.

Etnisk opprinnelse

Etnisk opprinnelse hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til liraglutid basert på resultatene fra en analyse av populasjonsfarmakokinetikk som omfattet pasienter fra hvite, svarte, asiatiske og latinamerikanske grupper.

Fedme

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk antyder at kroppsmasseindeks (BMI) ikke har noen signifikant effekt på farmakokinetikken til liraglutid.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til liraglutid i en enkeltdosestudie, ble evaluert hos pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Liraglutideksponering ble redusert med 13-23 % hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer.

Eksposeringen var signifikant lavere (44 %) hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score >9).

Nedsatt nyrefunksjon

Liraglutideksponering ble nedsatt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Liraglutideksponering ble redusert med henholdsvis 33 %, 14 %, 27 % og 26 % hos pasienter med lett (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (30-50 ml/min) og alvorlig (<30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og ved terminal nyresykdom som krever dialyse.

På tilsvarende måte viste en 26-ukers klinisk studie at pasienter med diabetes type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-59 ml/min, se pkt. 5.1) hadde 26 % lavere liraglutideksponering sammenlignet med en separat studie som inkluderte pasienter med diabetes type 2 med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske egenskaper ble vurdert i kliniske studier hos den pediatriske populasjonen i alderen 10 år og oppover med diabetes type 2. Liraglutideksponeringen hos ungdom og barn var sammenlignbar med det som ble observert i den voksne populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Ikke-dødelige thyreoide C-celle-tumorer ble sett i 2-årige karsinogenisitetstudier på rotter og mus. Hos rotter ble det ikke sett noen "no observed adverse effect level" (NOAEL). Disse tumorene ble ikke sett hos aper som var behandlet i 20 måneder. Disse funnene hos gnagere skyldes en ikke-genotoksisk, spesifikk GLP-1 reseptor-mediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme overfor. Relevansen for mennesker er sannsynligvis liten, men kan ikke utelukkes helt. Ingen andre behandlingsrelaterte tumorer er funnet.

Dyrestudier indikerte ingen direkte skadelige effekter på fertiliteten, men en noe økt tidlig fosterdød ved den høyeste dosen. Dosering med Victoza midtveis i drektigheten forårsaket reduksjon av morens vekt og fosterets vekst med tvetydige effekter på ribben hos rotter og skjelettvariasjon hos kaniner. Neonatal vekst ble redusert hos rotter mens de ble eksponert for Victoza, og vedvarte etter avvenningsperioden i høydosegruppen. Det er ukjent om den reduserte veksten hos ungene skyldes redusert inntak av melk på grunn av en direkte GLP-1-effekt eller redusert melkeproduksjon hos moren på grunn av redusert kaloriinntak.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dinatriumfosfatdihydrat
Propylenglykol
Fenol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Stoffer tilsatt Victoza kan forårsake nedbrytning av liraglutid. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet..

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter første gangs bruk: 1 måned.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares vekk fra fryseseksjonen.

Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyst 30 °C eller oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

La hetten sitte på pennen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderampulle (type I glass) med et stempel (brombutyl) og en laminat-gummiskive (brombutyl/polyisopren) i en ferdigfylt penn (multidose, til å kaste) av polyolefin og polyacetal.

Hver penn inneholder 3 ml oppløsning, hvilket gir 30 doser à 0,6 mg, 15 doser à 1,2 mg eller 10 doser à 1,8 mg.

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3, 5 eller 10 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Victoza skal ikke brukes dersom preparatet ikke fremstår som klart og fargeløst eller nesten fargeløst. Victoza skal ikke brukes dersom preparatet har vært frosset.

Victoza kan administreres med nåler opp til en lengde på 8 mm og så tynne som 32G. Pennen er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler.

Nåler medfølger ikke.

Pasienten må instrueres om å kaste injeksjonsnålen i henhold til lokale krav etter hver injeksjon og oppbevare pennen uten påsatt injeksjonsnål. Dette hindrer forurensning, infeksjon og lekkasje. Det sikrer også at doseringen blir nøyaktig.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/529/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2009

Dato for siste fornyelse: 11. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Victoza 6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
liraglutid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml inneholder 6 mg liraglutid. Én ferdigfylt penn inneholder 18 mg liraglutid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 penn
2 penner
3 penner
5 penner
10 penner

Hver penn inneholder 3 ml oppløsning, hvilket gir 30 doser à 0,6 mg, 15 doser à 1,2 mg eller 10 doser à 1,8 mg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Victoza penn er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler.
Nåler medfølger ikke.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke oppbevar pennen med påsatt nål.
Skal kun brukes av én person.

8. UTLØPSDATO

EXP

Kast pennen 1 måned etter første gangs bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Etter første gangs bruk av pennen oppbevares den ved høyst 30 °C eller i kjøleskap. Skal ikke fryses.

La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Victoza

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Victoza 6 mg/ml injeksjonsvæske
liraglutid
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

Novo Nordisk A/S

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Victoza 6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn liraglutid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Victoza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Victoza
3. Hvordan du bruker Victoza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Victoza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Victoza er og hva det brukes mot

Victoza inneholder virkestoffet liraglutid. Victoza hjelper kroppen din med å redusere blodsukkernivået ditt kun når blodsukkeret er for høyt. Victoza gjør også at maten passerer langsommere gjennom magesekken og kan hjelpe med å forebygge hjertesykdom.

Victoza brukes alene hvis blodsukkeret ditt ikke er tilstrekkelig kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og du ikke kan bruke metformin (et annet diabeteslegemiddel).

Victoza brukes sammen med andre diabeteslegemidler, når disse ikke er gode nok til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Disse kan inkludere:

- diabeteslegemidler som tas gjennom munnen (slik som metformin, pioglitazon, sulfonylureapreparater, natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere) og/eller insulin.

2. Hva du må vite før du bruker Victoza

Bruk ikke Victoza

- dersom du er allergisk overfor liraglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier:

- før du bruker Victoza.
- hvis du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen.

Fortell til legen din at du tar Victoza hvis du vet at du skal gjennomgå kirurgi der du blir lagt i narkose (sovende).

Dette legemidlet skal ikke brukes hvis du har type 1 diabetes (kroppen din produserer ikke noe insulin) eller diabetisk ketoacidose (en komplikasjon av diabetes med høyt blodsukker og økende pustebesvær). Det er ikke et insulin, og skal derfor ikke brukes som erstatning for insulin.

Bruk av Victoza anbefales ikke dersom du får dialysebehandling.
Bruk av Victoza anbefales ikke dersom du har alvorlig leversykdom.
Bruk av Victoza anbefales ikke dersom du har alvorlig hjertesvikt.

Dette legemidlet anbefales ikke dersom du har et alvorlig mage- eller tarmproblem som fører til forsinket tømming av magesekken (kalt gastroparese) eller inflammatorisk tarmsykdom.

Hvis du har symptomer på akutt pankreatitt, slik som vedvarende, kraftige magesmerter, bør du umiddelbart kontakte legen (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege dersom du har sykdom i skjoldbruskkjertelen inkludert knuter i skjoldbruskkjertelen og forstørrelse av skjoldbruskkjertelen.

I begynnelsen av behandlingen med Victoza kan du i noen tilfeller oppleve væsketap/uttørring, f.eks. ved oppkast, kvalme og diaré. Det er viktig å unngå uttørring ved å drikke rikelig med væske. Kontakt legen din dersom du har spørsmål eller bekymringer.

Barn og ungdom

Victoza kan brukes av ungdom og barn fra 10 år og oppover. Ingen data er tilgjengelig for barn yngre enn 10 år.

Andre legemidler og Victoza

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Spesielt må du gi beskjed til lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker legemidler mot diabetes som inneholder et av de følgende virkestoffene:

- Sulfonylurea (slik som glimepirid eller glibenklamid) eller insulin. Du kan få hypoglykemi (lavt blodsukker) hvis du bruker Victoza sammen med et sulfonylureapreparat eller insulin, fordi sulfonylureapreparater og insulin øker risikoen for hypoglykemi. Når du begynner å bruke disse legemidlene sammen, vil kanskje legen be deg om å redusere dosen av sulfonylureapreparatet eller insulinet. Se avsnitt 4 for varselstegn på lavt blodsukker. Hvis du også tar et sulfonylureapreparat (slik som glimepirid eller glibenklamid) eller insulin, kan legen gi beskjed om at du må kontrollere blodsukkernivået. Dette vil hjelpe legen med å bestemme om dosen med sulfonylureapreparatet eller insulinet må endres.
- Hvis du bruker insulin vil legen din fortelle deg hvordan du skal redusere insulindosen, og vil anbefale deg å kontrollere blodsukkeret oftere, for å forhindre hyperglykemi (høyt blodsukker) og diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som skjer når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er tilstrekkelig insulin).
- Warfarin eller andre perorale anti-koagulasjonspreparater. Hyppigere blodprøver kan være nødvendig for å bestemme blodets evne til å levre seg.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Victoza skal ikke brukes under graviditet fordi det ikke er kjent om det kan skade ditt ufødte barn.

Det er ikke kjent om Victoza går over i morsmelk, bruk derfor ikke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan sette ned konsentrasjonsevnen. Unngå kjøring eller bruk av maskiner hvis du merker tegn på hypoglykemi. Se avsnitt 4 for varselstegn på lavt blodsukker. Rådfør deg med lege for ytterligere informasjon om dette emnet.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Victoza

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Victoza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

- Startdosen er 0,6 mg én gang daglig i minst én uke.
- Legen vil fortelle deg når du skal øke dosen til 1,2 mg én gang daglig.
- Legen vil kanskje be deg øke dosen ytterligere til 1,8 mg én gang daglig hvis blodsukkeret ikke blir tilstrekkelig regulert med en dose på 1,2 mg.

Du må ikke endre dosen med mindre legen ber deg gjøre det.

Victoza gis som en injeksjon under huden (subkutan). Du må aldri injisere det i en blodåre eller muskel. De beste stedene å injisere deg selv er foran på lårene, foran ved midjen (magen) eller i overarmen. Bytt stedet hvor du injiserer hver dag, for å redusere risikoen for å utvikle kuler.

Du kan selv foreta injeksjonen når som helst på dagen, uavhengig av måltider. Når du har funnet det best egnede tidspunktet på dagen, er det å foretrekke at du injiserer Victoza på omtrent samme klokkeslett hver dag.

Før du bruker pennen for første gang vil legen eller sykepleieren vise deg hvordan du bruker den. På den andre siden av dette pakningsvedlegget finner du detaljert bruksanvisning.

Dersom du tar for mye av Victoza

Kontakt lege øyeblikkelig dersom du tar for mye av Victoza. Du vil kanskje ha behov for medisinsk behandling. Du kan oppleve å bli kvalm, kaste opp, få diaré eller lavt blodsukker (hypoglykemi). Se avsnitt 4 for varselstegn på lavt blodsukker.

Dersom du har glemt å ta Victoza

Hvis du glemmer å ta en dose, ta Victoza så snart du husker det.

Hvis det har gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt Victoza, hopper du over den glemte dosen. Deretter tar du neste dose som vanlig neste dag.

Du skal ikke ta dobbel dose eller øke dosen neste dag som erstatning for den glemte dosen.

Dersom du avbryter behandling med Victoza

Du må ikke avbryte behandlingen med Victoza uten å snakke med legen. Hvis du slutter å bruke legemidlet, kan blodsukkernivået øke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Vanlige: kan berøre opptil 1 av 10 brukere

- Hypoglykemi (lavt blodsukker). Varselstegnene på lavt blodsukker kan komme plutselig og kan blant annet være: kaldsvetting, kald og blek hud, hodepine, hurtige hjerteslag, kvalme, usedvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, søvnighet, svakhet, nervøsitet, angst, forvirring, konsentrasjonsproblemer, skjelving. Legen din vil fortelle deg hvordan du behandler lavt blodsukker og hva du gjør hvis du merker disse varselstegnene. Det er mer sannsynlig at dette kan skje dersom du også tar et sulfonylureapreparat eller insulin. Det kan være at legen din vil redusere dosen av disse legemidlene før du begynner å bruke Victoza.

Sjeldne: kan berøre opptil 1 av 1000 brukere

- En alvorlig form for allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon) med tilleggssymptomer slik som pusteproblemer, opphovning av hals og ansikt, hurtige hjerteslag etc. Hvis du opplever disse symptomene skal du søke medisinsk hjelp omgående og informere legen din så snart som mulig.
- Tarmobstruksjon. En alvorlig form for forstoppelse med tilleggssymptomer slik som magesmerte, oppblåsthet, oppkast etc.

Svært sjeldne: kan berøre opptil 1 av 10 000 brukere

- Tilfeller av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Pankreatitt kan være en alvorlig, potensielt livstruende medisinsk tilstand. Avbryt behandlingen med Victoza og kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

Alvorlig og vedvarende smerte i magen (mageområdet) som kan gå gjennom til ryggen, samt kvalme og oppkast, dette kan være et tegn på en betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan berøre flere enn 1 av 10 brukere

- Kvalme. Dette går vanligvis over etter hvert.
- Diaré. Dette går vanligvis over etter hvert.

Vanlige:

- Oppkast

I begynnelsen av behandlingen med Victoza kan du i noen tilfeller oppleve væsketap/uttørring, f.eks. ved oppkast, kvalme og diaré. Det er viktig å unngå uttørring ved å drikke rikelig med væske.

- Hodepine
- Fordøyelsesproblemer
- Betennelse i magesekken (gastritt). Symptomene inkluderer magesmerte, kvalme og oppkast.
- Gastroøsofageal reflukssykdom. Symptomene inkluderer halsbrann.
- Smertefull eller oppsvulmet mage (buk)
- Ubehag i magen
- Forstoppelse
- Luft i magen (flatulens)
- Redusert appetitt
- Bronkitt
- Forkjølelse
- Svimmelhet
- Økt puls
- Tretthet
- Tannverk
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (slik som blåmerker, smerte, irritasjon, kløe og utslett).
- Økning av bukspyttkjertelenzymer (slik som lipase og amylase).

Mindre vanlige: kan berøre flere enn 1 av 100 brukere

- Allergiske reaksjoner som pruritus (kløe) og urtikaria (en type hudutslett)
- Dehydrering, noen ganger med en redusert nyrefunksjon
- Malaise (sykdomsfølelse)
- Gallesten
- Betent galleblære
- Endring i hvordan ting smaker
- En forsinkelse i magetømmingen.

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- Opphopning av et protein kalt amyloid kan forårsake kuler under huden (kutan amyloidose; det er ikke kjent hvor ofte dette forekommer).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Victoza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til pennen og på kartongen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Før åpning:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares vekk fra fryseseksjonen.

Tatt i bruk:

Holdbar i 1 måned hvis pennen er oppbevart ved høyst 30 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) og oppbevart vekk fra fryseseksjonen. Skal ikke fryses.

Når pennen ikke brukes, skal penneheten sitte på for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis oppløsningen ikke er klar og fargeløs eller nesten fargeløs.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Victoza

- Virkestoffet er liraglutid. 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 6 mg liraglutid. Én ferdigfylt penn inneholder 18 mg liraglutid.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Victoza ser ut og innholdet i pakningen

Victoza leveres som en klar og fargeløs eller nesten fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn. Hver penn inneholder 3 ml oppløsning, hvilket gir 30 doser à 0,6 mg, 15 doser à 1,2 mg eller 10 doser à 1,8 mg.

Victoza leveres i pakninger på 1, 2, 3, 5 eller 10 penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Nåler medfølger ikke.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

BRUKSANVISNING FOR VICTOZA PENN

Les nøye gjennom disse instruksjonene før du tar i bruk din penn.

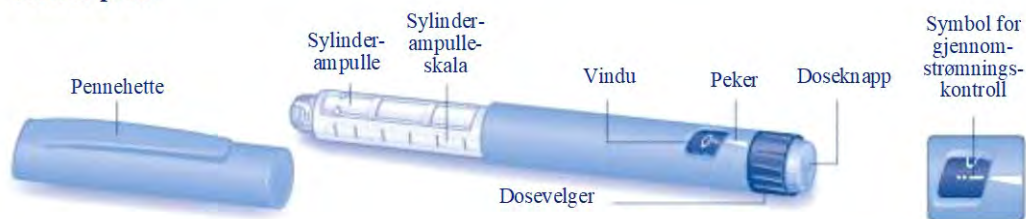
Pennen inneholder 18 mg liraglutid. Du kan velge doser på 0,6 mg, 1,2 mg og 1,8 mg.

Pennen er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangs injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm og så tynne som 32G (0,25/0,23 mm).

Nål (eksempel)



Victoza penn



Klargjøre pennen

Kontroller navnet og den fargede etiketten på pennen for å forsikre deg om at den inneholder liraglutid. Bruk av feil legemiddel kan forårsake alvorlig skade.

Dra av penneheten.



Fjern papirforseglingen fra en ny engangsnål. Skru nålen rett og fast på pennen.



Dra av den ytre nåleheten og behold den til senere.



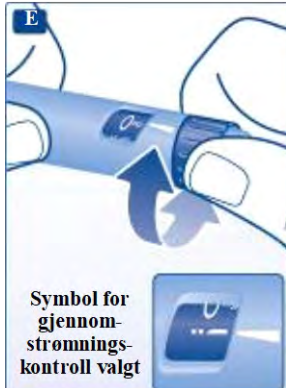
Dra av den indre nåleheten og kast den.



- ⚠ Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon. Dette reduserer risikoen for urenheter, infeksjon, lekkasje av liraglutid, tette nåler og unøyaktig dosering.
- ⚠ Vær forsiktig så ikke nålen bøyes eller ødelegges.
- ⚠ Prøv aldri å sette den indre nåleheten tilbake på nålen igjen. Du kan stikke deg på nålen.

Hvordan ta vare på pennen din

- Forsøk ikke å reparere pennen eller å ta den fra hverandre.
- Oppbevar pennen et sted fritt for støv, smuss og alle typer væsker.
- Rengjør pennen med en klut fuktet med et mildt rengjøringsmiddel.

• Du må ikke prøve å vaske den, legge den i vann eller smøre den – dette kan skade pennen.	
⚠ Viktig informasjon • Din penn eller dine nåler må ikke deles med andre. • Oppbevar pennen din utilgjengelig for andre, spesielt barn. • Bytt stedet hvor du injiserer hver dag, for å redusere risikoen for å utvikle kuler.	
For hver ny penn, kontrolleres gjennomstrømningen. Kontroller gjennomstrømningen før din første injeksjon med enhver ny penn. Dersom pennen allerede er tatt i bruk, se «Velg dose», trinn H. Vri dosevelgeren til symbolet for gjennomstrømningskontroll kommer på linje med pekeren.	 Symbol for gjennomstrømningskontroll valgt
Hold pennen med nålen pekende oppover. Knips forsiktig på sylinderrampullen med fingeren noen få ganger. Dette gjør at eventuelle luftbobler vil samle seg øverst i sylinderrampullen.	
Hold nålen pekende oppover, og press inn doseknappen inntil 0 mg kommer på linje med pekeren. En dråpe liraglutid bør komme til syne på nålespissen. Hvis ingen dråpe kommer til syne, gjentas trinn E til G opptil fire ganger. Hvis det fremdeles ikke er noen dråpe liraglutid, byttes nålen og trinn E til G gjentas en gang til. Ikke bruk pennen hvis det fremdeles ikke vises en dråpe med liraglutid. Dette tyder på at pennen er ødelagt, og du skal bruke en ny penn.	
⚠ Hvis du har mistet pennen mot et hardt underlag eller mistenker at noe er galt med den, må du alltid sette på en ny engangsnål og kontrollere gjennomstrømningen før du injiserer.	

Velge dose

Kontroller alltid at pekeren kommer på linje med 0 mg.

Vri dosevelgeren til ønsket dose kommer på linje med pekeren (0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg).

Hvis du ved en feiltagelse har valgt en feil dose, endrer du den bare ved å vri dosevelgeren bakover eller forover til riktig dose kommer på linje med pekeren.

Vær forsiktig slik at du ikke trykker på doseknappen når dosevelgeren vrir bakover, da dette kan føre til at liraglutid siver ut.

Hvis dosevelgeren stopper før ønsket dose kommer på linje med pekeren, er det ikke nok liraglutid igjen til en full dose. Da kan du enten:

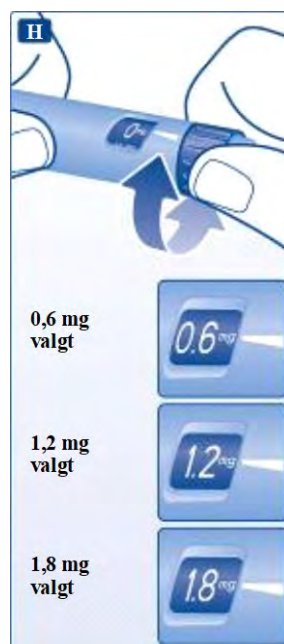
Dele opp dosen i to injeksjoner:

Vri dosevelgeren i begge retninger inntil 0,6 mg eller 1,2 mg kommer på linje med pekeren. Injiser dosen. Klargjør deretter en ny penn til injeksjon, og injiser det resterende antall mg for å fullføre dosen.

Du skal kun dele opp dosen mellom din nåværende penn og en ny penn, dersom du har fått opplæring eller fått rådgivning av helsepersonell. Bruk en kalkulator for å planlegge dosene. Dersom du deler dosen feil, kan du injisere for mye eller for lite liraglutid.

Injisere hele dosen med en ny penn:

Hvis dosevelgeren stopper før 0,6 mg kommer på linje med pekeren, klargjøres en ny penn og hele dosen injiseres med den nye pennen.



- ⚠ Ikke prøv å velge andre doser enn 0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg. Tallene i vinduet må komme nøyaktig på linje med pekeren for å sikre at du får riktig dose. Dosevelgeren gir en klikkelyd når du vrir den. Du må ikke bruke disse klikkene til å velge dose. Bruk ikke skalaen på sylinderrampullen for å måle hvor mye liraglutid som skal injiseres – den er ikke nøyaktig nok.

Injisere dosen

Stikk nålen inn i huden ved å bruke den injeksjonsteknikken som legen eller sykepleieren har vist deg. Deretter følger du instruksjonene nedenfor:

For å injisere, trykk inn doseknappen inntil 0 mg kommer på linje med pekeren. Pass på at vinduet ikke berøres med de andre fingrene eller at dosevelgeren trykkes sidelengs når du injiserer. Dette fordi det kan blokkere injeksjonen. Hold doseknappen inne og la nålen være under huden i minst 6 sekunder. Dette er for å sikre at hele dosen din



blir injisert.	
Trekk ut nålen. Etter dette, kan du kanskje se en dråpe liraglutid på nålespissen. Dette er normalt og har ingen effekt på dosen din.	
Før nålespissen inn i den ytre nåleheten uten å berøre nålen eller den ytre nåleheten.	
Når nålen er tildekket, trykkes forsiktig den ytre nåleheten ordentlig på. Deretter skrus nålen av. Kast nålen på forsvarlig måte, og sett penneheten på igjen. Når pennen er tom, må den kastes forsvarlig uten påsatt nål. Vennligst kast pennen og nålen i henhold til lokale krav.	
⚠ Fjern alltid nålen etter hver injeksjon, og oppbevar pennen din uten påsatt nål. ⚠ Dette reduserer risikoen for urenheter, infeksjon, lekkasje av liraglutid, tette nåler og unøyaktig dosering. ⚠ Omsorgspersoner må være ytterst forsiktige ved håndtering av brukte nåler, dette for å forhindre nålestikk og kryssinfeksjon.	

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for liraglutid har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Med utgangspunkt i tilgjengelige data for kutan amyloidose fra litteraturen, spontane rapporter inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, en positiv biopsi og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom liraglutid og kutan amyloidose i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder liraglutid bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for liraglutid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder liraglutid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).