

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Victoza 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

* human glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-analog framställd med rekombinant-DNA teknik i *Saccharomyces cerevisiae*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös eller nästan färglös, isoton lösning med pH 8,15.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Victoza är indicerat för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att förbättra den gastrointestinala toleransen är startdosen 0,6 mg liraglutid dagligen. Efter minst en vecka ska dosen ökas till 1,2 mg. Vissa patienter kan förväntas behöva en ökning av dosen från 1,2 mg till 1,8 mg och baserat på det kliniska svaret kan dosen, efter minst en vecka, ökas till 1,8 mg för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen. Dagliga doser över 1,8 mg rekommenderas inte.

Om Victoza används som tillägg till behandling med en sulfonureid eller insulin bör man överväga att minska dosen av sulfonureiden eller insulinet för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Kombinationsbehandling med sulfonureid är endast lämplig för vuxna patienter.

Egna kontroller av blodglukos krävs inte för att justera dosen av Victoza. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med Victoza inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulindosen sänks stegvis.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttlig eller svår nedsättning av njurfunktionen. Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter med terminal njursvikt, och Victoza rekommenderas därför inte till dessa patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas ingen dosjustering. Victoza rekommenderas inte till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för ungdomar och barn från 10 års ålder. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år (se avsnitten 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Victoza ska inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Victoza ges en gång dagligen vid valfri tid, oberoende av måltider, och kan injiceras subkutant i buken, låret eller överarmen. Injektionsställe och tidpunkt för injektion kan ändras utan att dosen behöver justeras. Dock rekommenderas att Victoza injiceras vid ungefär samma tid på dagen varje dag när en lämplig tid på dagen har valts. Injektionsställena ska alltid växlas för att minska risken för amyloidavlagringar på injektionsstället (se avsnitt 4.8). Ytterligare administreringsinformation finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Liraglutid ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Liraglutid är ingen ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

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

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

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

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

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med liraglutid upphöra. Om akut pankreatit fastställs, ska liraglutid inte sättas in igen (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Sköldkörtelsjukdom

Sköldkörtelbiverkningar, såsom struma, har rapporterats i kliniska prövningar och speciellt hos patienter med befintlig sköldkörtelsjukdom. Liraglutid ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Hypoglykemi

Patienter som får liraglutid i kombination med en sulfonureid eller insulin kan löpa ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Risken för hypoglykemi kan minskas genom att dosen sulfonureid eller insulin sänks.

Dehydrering

Tecken och symtom på dehydrering, inklusive nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med liraglutid. Patienter som behandlas med liraglutid bör informeras om den eventuella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hjälpämnen

Victoza innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Den korta fördröjningen av magsäckens tömning vid liraglutidbehandling kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt. Vid interaktionsstudier påvisades ingen kliniskt relevant fördröjning av absorptionen och därför behövs ingen dosjustering. Ett fåtal patienter som behandlades med liraglutid rapporterade minst en episod med kraftig diarré. Diarré kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt.

Warfarin och andra kumarinderivat

Inga interaktionsstudier har utförts. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant interaktion med aktiva substanser med dålig löslighet eller med snävt terapeutiskt index, såsom warfarin. Vid behandlingsstart med liraglutid rekommenderas utökad kontroll av INR-värde för patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat.

Paracetamol

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

Atorvastatin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin i någon kliniskt relevant utsträckning efter administrering av en engångsdos om 40 mg atorvastatin. Ingen dosjustering krävs därför vid

samtidig användning av atorvastatin och liraglutid. $C_{\max}$ för atorvastatin minskade med 38% och medianen av $t_{\max}$ fördröjdes från 1 till 3 timmar med liraglutid.

Griseofulvin

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

Digoxin

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

Lisinopril

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

Perorala preventivmedel

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

Insulin

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner mellan liraglutid och insulin detemir observerades vid administrering av en singeldos insulin detemir 0,5 E/kg till patienter med typ 2-diabetes som uppnått steady state med liraglutid 1,8 mg.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med liraglutid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Liraglutid ska inte användas under graviditet och användning av insulin rekommenderas i stället. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar ska behandlingen med Victoza sättas ut.

Amning

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

Fertilitet

Frånsett en liten minskning av antalet levande implantat tyder djurförsök inte på direkta skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Victoza har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi när de framför fordon eller använder maskiner, i synnerhet om Victoza används i kombination med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I fem stora fas 3a långtidsstudier har över 2 500 vuxna patienter behandlats med Victoza, enbart eller i kombination med metformin, en sulfonureid (med eller utan metformin) eller metformin plus rosiglitazon.

De vanligast rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var gastrointestinala biverkningar: illamående och diarré var mycket vanliga och kräkningar, förstoppning, magsmärtor och dyspepsi var vanliga. I början av behandlingen kan gastrointestinala biverkningar förekomma oftare. Dessa biverkningar minskar vanligtvis efter några dagar eller veckor vid fortsatt behandling. Huvudvärk och nasofaryngit var också vanliga. Hypoglykemi var en vanlig biverkning och mycket vanlig när liraglutid användes i kombination med en sulfonureid. Allvarlig hypoglykemi har främst rapporterats vid kombination med en sulfonureid.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 listar biverkningar som rapporterats i kontrollerade fas 3a långtidsstudier, LEADER-studien (en långsiktig kardiovaskulär utfallsstudie) och som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvenserna för alla händelser har beräknats utifrån incidensen i kliniska fas 3a studier. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från fas 3a långtidsstudier, långsiktig kardiovaskulära utfallsstudien (LEADER) och spontanrapporterade (efter godkännandet för försäljning)

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit Bronkit				
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner		
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi Aptitlöshet Minskad aptit	Dehydrering			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Dysgeusi			
Hjärta		Ökad hjärtfrekvens				

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Dyspepsi Smärta i övre delen av buken Förstoppning Gastrit Flatulens Spänd buk Gastroesofageal reflux Magbesvär Tandvärk	Fördröjd magsäckstömning	Tarmobstruktion	Pankreatit (inklusive nekrotisk pankreatit)	
Lever och gallvägar			Kolelitis Kolecystit			
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urticaria Klåda			Kutan amyloidosis
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion Akut njursvikt			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Reaktioner på injektionsstället	Allmän sjukdomskänsla			
Undersökningar		Förhöjt lipas* Förhöjt amylas*				

* Endast från kontrollerade kliniska provningar i fas 3b och 4 där de mättes.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid en klinisk provning med liraglutid som monoterapi var frekvensen av hypoglykemi med liraglutid lägre än för de patienter som behandlades med ett aktivt jämförelseläkemedel (glimepirid). De vanligast rapporterade biverkningarna gällde rubbningar i magtarmkanalen, infektioner och infestationer.

Hypoglykemi

De flesta fall av bekräftad hypoglykemi vid kliniska studier var lindriga. Inga fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i studien där liraglutid användes som monoterapi. Allvarlig hypoglykemi är mindre vanlig och har framför allt rapporterats vid användning av liraglutid i kombination med en sulfonureid (0,02 fall/patientår). Mycket få fall (0,001 fall/patientår) rapporterades vid administrering av liraglutid i kombination med andra perorala diabetesläkemedel än sulfonureider. Risken för hypoglykemi är låg vid kombinationsbehandling med basinsulin och liraglutid (1,0 fall per patientår, se avsnitt 5.1). I LEADER-studien, rapporterades en lägre frekvens av allvarliga hypoglykemiska episoder med liraglutid jämfört med placebo (1,0 jämfört med 1,5 fall per 100 patientår; beräknad frekvenskvot 0,69 [0,51 till 0,93]) (se avsnitt 5.1). För patienter som behandlades med mixinsulin vid studiens start och under åtminstone de följande 26 veckorna, var frekvensen av allvarlig hypoglykemi för både liraglutid och placebo 2,2 fall per 100 patientår.

Gastrointestinala biverkningar

Vid kombination av liraglutid med metformin rapporterade 20,7% av patienterna minst en episod av illamående och 12,6% av patienterna rapporterade minst en episod av diarré. Vid kombination av liraglutid med en sulfonureid rapporterade 9,1% av patienterna minst en episod av illamående och 7,9% av patienterna rapporterade minst en episod av diarré. De flesta episoderna var lätta till måttliga och dosberoende. Vid fortsatt behandling minskade frekvensen och svårighetsgraden för de flesta

patienter som i början upplevde illamående.

Patienter >70 år kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid. Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60–90 ml/min respektive 30–59 ml/min) kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid.

Kolelitiasis och kolecystit

Ett fåtal fall av kolelitiasis (0,4%) och kolecystit (0,1%) rapporterades under kontrollerade fas 3a långtidsstudier med liraglutid. I LEADER-studien, var frekvensen av kolelitiasis och kolecystit 1,5% respektive 1,1% för liraglutid och 1,1% respektive 0,7% för placebo (se avsnitt 5.1).

Kutan amyloidosis

Kutan amyloidosis kan uppstå vid injektionsstället (se avsnitt 4.2)

Avbruten behandling

Incidensen av avbruten behandling på grund av biverkningar var 7,8% för patienter som behandlades med liraglutid och 3,4% för patienter som behandlades med ett jämförelseläkemedel i de kontrollerade långtidsstudierna (26 veckor eller längre). De vanligaste biverkningarna som ledde till avbruten behandling för patienter som behandlades med liraglutid var illamående (2,8% av patienterna) och kräkningar (1,5%).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats hos cirka 2% av de patienter som behandlats med Victoza vid kontrollerade långtidsstudier (26 veckor eller längre). Dessa reaktioner har vanligtvis varit lindriga.

Pankreatit

Ett fåtal fall av akut pankreatit (<0,2%) har rapporterats i kontrollerade fas 3 långtidsstudier med Victoza. Pankreatit har även rapporterats från användning på marknaden. I LEADER-studien, var frekvensen av akut pankreatit som bekräftats av oberoende bedömare 0,4% för liraglutid och 0,5% för placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner inklusive urticaria, hudutslag och klåda har rapporterats efter att Victoza godkännts för försäljning.

Ett fåtal fall av anafylaktiska reaktioner med även andra symtom såsom hypotoni, hjärklappning, andnöd och ödem har rapporterats efter att Victoza godkännts för försäljning. Ett fåtal fall (0,05%) av angioödem har rapporterats i långtidsstudierna med Victoza.

Pediatrisk population

Övergripande var frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre jämförbart med vad som observerats i den vuxna populationen. Frekvensen av bekräftade hypoglykemiska episoder var högre med liraglutid (0,58 händelser/patientår) jämfört med placebo (0,29 händelser/patientår). Hos patienter behandlade med insulin före en bekräftad hypoglykemisk episod var frekvensen högre med liraglutid (1,82 händelser/patientår) jämfört med placebo (0,91 händelser/patientår). Inga allvarliga hypoglykemiska episoder inträffade i behandlingsgruppen med liraglutid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Fall av överdos med upp till 40 gånger (72 mg) rekommenderad underhållsdos har rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Rapporterade biverkningar inkluderade kraftigt illamående, kräkningar, diarré och allvarlig hypoglykemi.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger. ATC-kod: A10BJ02

Verkningsmekanism

Liraglutid är en GLP-1-analog med 97% sekvenshomologi till human GLP-1 som binder till och aktiverar GLP-1-receptorn. GLP-1-receptorn är målet för kroppseget GLP-1, ett endogt inkretinhormon som förstärker den glukosberoende insulinutsöndringen från betacellerna i pankreas. Till skillnad från kroppseget GLP-1 har liraglutid en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil för människa som gör det lämpligt att administrera en gång dagligen. Vid subkutan administrering bygger den fördröjda verkningsprofilen på tre mekanismer: självaggregering som leder till långsam absorption, bindning till albumin samt ökad enzymatisk stabilitet mot dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) och neutrala endopeptidaser (NEP), vilket leder till lång halveringstid i plasma.

Verkan av liraglutid beror på en särskild interaktion med GLP-1-receptorer som leder till en ökning av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Liraglutid stimulerar insulinutsöndringen på ett glukosberoende sätt. Samtidigt minskar liraglutid olämpligt hög utsöndring av glukagon, också det på ett glukosberoende sätt. Det medför att vid höga blodglukosvärden stimuleras insulinutsöndringen och glukagonutsöndringen hämmas. Vid hypoglykemi fungerar det omvänt så att liraglutid minskar insulinutsöndringen och hämmar inte glukagonutsöndringen. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning. Liraglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom mekanismer som ger minskad hunger och sänkt energiintag. GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag, men den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd.

I djurstudier ledde perifer administrering av liraglutid till upptag i specifika regioner av hjärnan som är inblandade i aptitreglering, där liraglutid via specifik aktivering av GLP-1-receptor (GLP-1R) ökade huvudsignaler för mättnad och minskade huvudsignaler för hunger, vilket ledde till en lägre kroppsvikt.

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

Farmakodynamisk effekt

Liraglutid har en effektduration på 24 timmar och förbättrar den glykemiska kontrollen genom att sänka nivåerna av fastglukos och postprandial blodglukos för patienter med diabetes mellitus typ 2.

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är en integrerad del av behandlingen av typ 2 diabetes.

Fem dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade fas 3a kliniska studier på vuxna utfördes för att utvärdera effekterna av liraglutid på den glykemiska kontrollen (Tabell 2). Behandling med liraglutid gav kliniskt och statistiskt signifikanta förbättringar av glykosylerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), fasteplasmaglukos och postprandial glukos jämfört med placebo.

I studierna ingick 3 978 patienter med typ 2-diabetes mellitus (2 501 patienter behandlades med liraglutid), 53,7% män och 46,3% kvinnor, 797 patienter (508 behandlades med liraglutid) var ≥65 år och 113 patienter (66 behandlades med liraglutid) var ≥75 år.

Ytterligare studier med liraglutid utfördes där totalt 1 901 patienter i fyra obblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier ingick (med 464, 658, 323 och 177 patienter per studie) och en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad klinisk studie för patienter med typ 2-diabetes mellitus och måttligt nedsatt njurfunktion (279 patienter) ingick.

En stor kardiovaskulär utfallsstudie (LEADER-studien) utfördes också med liraglutid hos 9 340 patienter med typ 2-diabetes mellitus och hög kardiovaskulär risk.

- Glykemisk kontroll

Monoterapi

Behandling med enbart liraglutid under 52 veckor resulterade i statistiskt signifikanta och långvariga minskningar av HbA_{1c} jämfört med glimepirid 8 mg (-0,84% för 1,2 mg, -1,14% för 1,8 mg jämfört med -0,51% för jämförelseläkemedel) hos patienter som tidigare behandlats med antingen kost och motion eller enbart perorala diabetesmedel med en dos på inte mer än halva maximala dosen (tabell 2).

Kombination med perorala diabetesmedel

Behandling med liraglutid under 26 veckor i kombination med metformin, glimepirid eller metformin och rosiglitazon eller SGLT2i ± metformin resulterade i statistiskt signifikanta och långvariga minskningar av HbA_{1c} i jämförelse med patienter som fick placebo (tabell 2).

Tabell 2 Kliniska fas 3 prövningar med liraglutid som monoterapi (52 veckor) och i kombination med perorala diabetesmedel (26 veckor)

	N	Medel- värde för HbA _{1c} (%) vid studiestart	Medel förändring för HbA _{1c} , från studiestart (%)	Patienter (%) som uppnår HbA _{1c} < 7%	Medelvikt vid studiestart (kg)	Genom- snittlig förändring av vikt från studiestart (kg)
<i>Monoterapi</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/dag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Tillägg till metformin (2000 mg/dag)</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/dag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Tillägg till glimepirid (4 mg/dag)</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/dag	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
<i>Tillägg till metformin (2000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg två gånger dagligen)</i>						

	N	Medelvärde för HbA _{1c} (%) vid studiestart	Medelförändring för HbA _{1c} från studiestart (%)	Patienter (%) som uppnår HbA _{1c} < 7%	Medelvikt vid studiestart (kg)	Genomsnittlig förändring av vikt från studiestart (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
Tillägg till 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
Tillägg till SGLT2i⁵ ± 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

*"Superiority" (överlägsenhet) (p<0,01) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; ** "Superiority" (överlägsenhet) (p<0,0001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; *** "Superiority" (överlägsenhet) (p<0,001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; [†]"Non-inferior"(inte underlägsen) (p<0,0001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel

¹alla patienter; ²tidigare behandlade med enbart perorala diabetesmedel; ³tidigare diet-behandlade patienter

⁵Victoza i tillägg till SGLT2i undersöktes för alla godkända doser av SGLT2i

⁴doseringen av insulin glargin var öppen och följde titreringsriktlinjerna för titrering av insulin glargin. Titrering av insulin glargin-dosen utfördes av patienten efter instruktioner från provaren:

Riktlinjer för titrering av insulin glargin

Fasteplasmaglukos (FPG) uppmätt av patienten	Ökning av insulin glargin dosen (IE)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Målvärde	Ingen justering
>5,5 och <6,7 mmol/l (>100 och <120 mg/dl)	0–2 IE ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IE

^a Enligt individuell rekommendation från provare vid föregående besök, beroende på t ex om patienten har haft hypoglykemi.

Kombination med insulin

I en 104-veckors klinisk studie uppnådde 57% av patienterna med typ 2-diabetes som behandlats med insulin degludek i kombination med metformin målvärdet för HbA_{1c}, <7% DCCT. Resten av patienterna fortsatte i en 26-veckors öppen studie med randomisering till att antingen få tillägg av liraglutid eller en enkeldos av insulin aspart (till den största måltiden). I insulin degludek + liraglutid gruppen reducerades insulindosen med 20% för att minimera risken för hypoglykemi. Tillägg av liraglutid gav en statistiskt större sänkning av HbA_{1c} (-0,73% för liraglutid jämfört med 0,40% för jämförelseläkemedel) och kroppsvikt (-3,03 kg jämfört med 0,72 kg). Frekvensen av hypoglykemiska episoder (per patientår av exponering) var statistiskt signifikant lägre vid tillägg av liraglutid jämfört med tillägg av en enkeldos insulin aspart (1,0 jämfört med 8,15; kvot: 0,13; 95% CI: 0,08–0,21).

I en 52-veckors klinisk studie gav tillägg av insulin detemir till 1,8 mg liraglutid och metformin hos patienter som inte uppnått glykemiskt mål med enbart liraglutid och metformin en minskning i HbA_{1c} från utgångsläget (baseline) med 0,54% jämfört med 0,20% i kontrollgruppen liraglutid 1,8 mg och metformin. Viktminskningen kvarstod. Det fanns en liten ökning i frekvensen av lindriga hypoglykemiska episoder (0,23 jämfört med 0,03 tillfällen per patientår).

I LEADER-studien, (se underavsnitt Kardiovaskulär utvärdering), stod 873 patienter på mixinsulin (med eller utan perorala antidiabetika) vid studiestart och åtminstone under de följande 26 veckorna. Medelvärde för HbA_{1c} vid studiestart var 8,7% DCCT för liraglutid och placebo. I vecka 26 var den beräknade genomsnittliga förändringen av HbA_{1c} -1,4% och -0,5% för liraglutid respektive placebo, med en beräknad behandlingsskillnad på -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Säkerhetsprofilen för liraglutid i kombination med mixinsulin var totalt sett jämförbar med den för placebo i kombination med

mixinsulin (se avsnitt 4.8).

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

I en dubbelblind studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg, som tilläggsterapi till insulin och/eller perorala antidiabetika, jämfördes med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion, var liraglutid överlägset placebobehandling i att reducera HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,05% jämfört med -0,38%).

Signifikant fler patienter uppnådde HbA_{1c} <7% DCCT med liraglutid jämfört med placebo (52,8% jämfört med 19,5%). I båda grupperna sågs en minskning av kroppsvikten: -2,4 kg med liraglutid vs. -1,09 kg med placebo. Det fanns en jämförbar risk för hypoglykemiska episoder mellan de två behandlingsgrupperna. Säkerhetsprofilen för liraglutid liknade generellt den som observerats i andra studier med liraglutid.

- Andel patienter som fick minskad HbA_{1c}

Behandling med enbart liraglutid gav en statistiskt signifikant större andel patienter som uppnådde HbA_{1c} ≤6,5% DCCT vid 52 veckor jämfört med patienter som behandlats med glimepirid (37,6% för 1,8 mg och 28,0% för 1,2 mg jämfört med 16,2% för jämförelseläkemedel).

Liraglutid i kombination med metformin, glimepirid, metformin och rosiglitazon eller SGLT2i ± metformin gav en statistiskt signifikant större andel patienter som uppnådde HbA_{1c} ≤6,5% DCCT vid 26 veckor jämfört med patienter som enbart behandlades med dessa läkemedel.

- Fasteplasmaglukos (FPG)

Behandling med enbart liraglutid och i kombination med ett eller två perorala diabetesläkemedel gav en minskning av FPG med 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Minskningen inträffade inom de första två behandlingsveckorna.

- Postprandial glukos

Liraglutid minskade det postprandiala glukosvärdet över alla dagens tre måltider med 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Betacellfunktion

Kliniska studier av liraglutid indikerar förbättrad betacellfunktion baserat på mätningar, såsom homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-B) och förhållandet mellan proinsulin och insulin. Förbättrad första- och andrafas av insulinutsöndringen efter 52 veckors behandling med liraglutid sågs hos en undergrupp av patienter med typ 2-diabetes (n = 29).

- Kroppsvikt

Behandling med liraglutid i kombination med metformin, metformin och glimepirid, metformin och rosiglitazon eller SGLT2i med eller utan metformin förknippades med en bibehållen viktnedgång med mellan 0,86 kg och 2,62 kg jämfört med placebo.

Större viktnedgångar sågs med ökat BMI-index vid studiestart.

- Kardiiovaskulär utvärdering

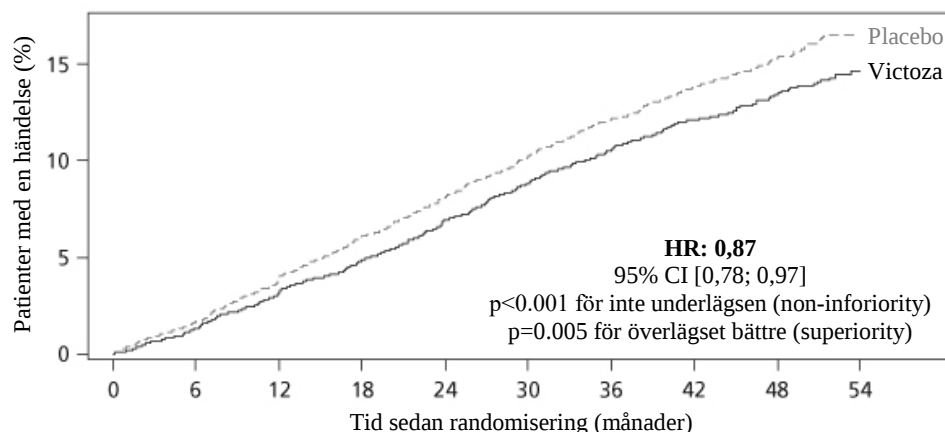
Post-hoc analys av allvarliga, mer omfattande kardiiovaskulära händelser (kardiiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) i alla fas 2 och fas 3 långtidsstudier med lång eller medellång varaktighet (26–100 veckor) inkluderande 5 607 patienter (3 651 exponerade för liraglutid), visade ingen ökad kardiiovaskulär risk (incidenstal på 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)).

LEADER-studien (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) var en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie. 9 340 patienter randomiserades till antingen liraglutid (4 668) eller placebo (4 672), båda som tillägg till standardbehandling för HbA_{1c} och kardiiovaskulära (CV) riskfaktorer. Primärt utfall eller vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 99,7% respektive 99,6% av deltagarna som randomiserats till liraglutid och placebo. Observationerna pågick i minst 3,5 år och upp till 5 år som längst.

Studiepopulationen innefattade patienter ≥ 65 år ($n=4\,329$) och ≥ 75 år ($n=836$) och patienter med lätt ($n=3\,907$), måttlig ($n=1\,934$) eller svår ($n=224$) nedsättning av njurfunktionen. Genomsnittsåldern var 64 år och genomsnittligt BMI var 32,5 kg/m². Genomsnittlig tid med diabetes var 12,8 år.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Liraglutid var överlägset bättre på att förebygga MACE jämfört med placebo (bild 1). Beräknad hazardkvot var genomgående under 1 för alla 3 MACE-komponenter.

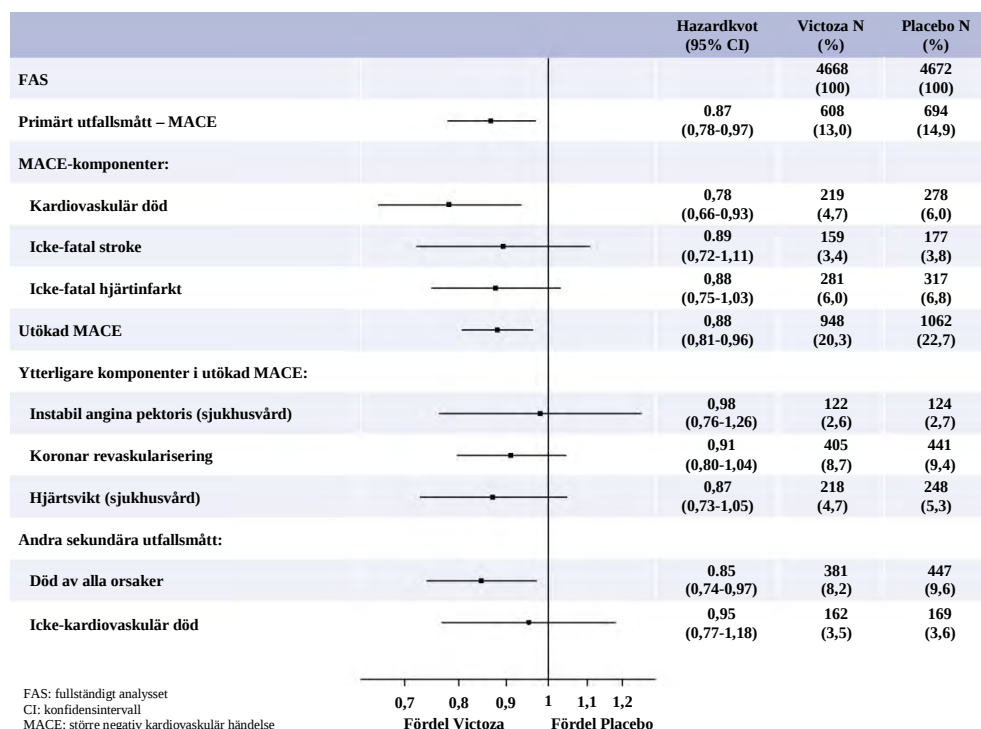
Liraglutid minskade också signifikant risken för utökad MACE (primär MACE, instabil angina pectoris som kräver sjukhusvård, koronar revaskularisering, eller hjärtsvikt som kräver sjukhusvård) och andra sekundära utfallsmått (bild 2).



Patienter i riskzonen										
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Victoza	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: fullständigt analyset.

Bild 1: Kaplan Meier-kurva för tid till första MACE – population med fullständigt analyset (FAS)



FAS: fullständigt analyset
 CI: konfidensintervall
 MACE: större negativ kardiovaskulär händelse
 %: andel försökspersoner med en händelse uttryckt i procent
 N: antal försökspersoner

Bild 2: Forest-diagram över analys av typer av individuella kardiovaskulära händelser – population med fullständigt analyset (FAS)

En signifikant och bestående sänkning av HbA_{1c} från studiestart till månad 36 observerades med liraglutid jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling (-1,16% jämfört med -0,77%; beräknad behandlingsskillnad [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Behovet av intensifiering av insulinbehandling minskade med 48% med liraglutid jämfört med placebo hos insulin-naiva patienter vid studiestart (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Blodtryck och hjärtfrekvens**

Under fas 3a-studierna, minskade liraglutid det systoliska blodtrycket med i genomsnitt 2,3 till 6,7 mmHg från studiestart och jämfört med aktiv kontroll var minskningen 1,9 till 4,5 mmHg.

En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen från studiestart med 2 till 3 slag per minut observerades med liraglutid i långtidsstudier inklusive LEADER. Den ökade hjärtfrekvensen befanns inte ha någon långsiktig klinisk betydelse för risken för kardiovaskulära händelser i LEADER-studien.

- **Mikrovaskulär utvärdering**

I LEADER-studien omfattade mikrovaskulära händelser nefropati och retinopati. Analys av tid till första mikrovaskulära händelse för liraglutid jämfört med placebo hade en hazardkvot (HR) på 0,84 [0,73; 0,97]. HR för liraglutid jämfört med placebo var 0,78 [0,67; 0,92] för tid till första händelse av nefropati och 1,15 [0,87; 1,52] för tid till första händelse av retinopati.

- **Immunogenicitet**

Läkemedel som innehåller proteiner eller peptider har potentiellt immunogena egenskaper och därmed kan patienter utveckla antikroppar mot liraglutid efter behandling med liraglutid. I genomsnitt utvecklade 8,6% av patienterna antikroppar. Bildandet av antikroppar har inte förknippats med försämrade effekt av liraglutid.

Pediatrik population

I en dubbelblind studie jämförande effekten och säkerheten för Victoza 1,8 mg mot placebo som tillägg till metformin ± insulin i ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes var Victoza bättre än placebobehandling med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,06, [-1,65, 0,46]). Behandlingsskillnaden för HbA_{1c} var 1,3% DCCT efter ytterligare 26 veckor i en öppen förlängningsstudie, vilket bekräftar den bibehållna glykemiska kontrollen med Victoza.

Effekt- och säkerhetsprofilen för Victoza var jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen behandlade med Victoza. Baserat på adekvat glykemisk kontroll eller tolerabilitet behöll 30% av försökspersonerna en dos på 0,6 mg, 17% ökade till en dos på 1,2 mg och 53% ökade till en dos på 1,8 mg.

Övriga kliniska data

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid (1,2 mg och 1,8 mg) jämfördes med sitagliptin (en DPP-4 hämmare, 100 mg) på patienter otillräckligt kontrollerade med metforminbehandling (medel-HbA_{1c} 8,5% DCCT) var behandling med liraglutid i båda doserna statistiskt sett bättre än behandling med sitagliptin med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,24%, -1,50% jämfört med -0,90%, p<0,0001). Patienter behandlade med liraglutid hade en signifikant viktminskning jämfört med patienter på sitagliptin (-2,9 kg och -3,4 kg jämfört med -1,0 kg, p<0,0001). En större andel patienter på liraglutid upplevde övergående illamående jämfört med patienter på sitagliptin (20,8% och 27,1% för liraglutid jämfört med 4,6% för sitagliptin). Minskningen i HbA_{1c} och den bättre effekten med liraglutid (1,2 mg och 1,8 mg) jämfört med sitagliptin efter 26 veckors behandling kvarstod även efter 52 veckors behandling (-1,29% och -1,51% jämfört med -0,88%, p<0,0001). Omställning av patienter från sitagliptin till liraglutid efter 52 veckors behandling resulterade i ytterligare och statistiskt signifikant minskning i HbA_{1c} (-0,24% och -0,45%, 95% CI: -0,41 till -0,07 och -0,67 till -0,23) vid vecka 78, dock utan någon formell kontrollgrupp.

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg en gång dagligen jämfördes med exenatid 10 mikrogram två gånger dagligen på patienter otillräckligt kontrollerade med metformin- och/eller sulfonureidbehandling (medel-HbA_{1c} 8,3% DCCT) var liraglutid statistiskt sett bättre än behandling med exenatid med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,12% jämfört med -0,79%; uppskattad skillnad i behandling: -0,33; 95% CI: -0,47 till -0,18). Signifikant fler patienter på liraglutid uppnådde HbA_{1c} <7% DCCT jämfört med exenatid (54,2% jämfört med 43,4%, p=0,0015). Båda behandlingarna gav en genomsnittlig viktnedgång på cirka 3 kg. Omställning av patienter från exenatid till liraglutid efter 26 veckors behandling resulterade i ytterligare och statistiskt signifikant minskning i HbA_{1c} (-0,32%; 95% CI -0,41 till -0,24) vid vecka 40, dock utan någon formell kontrollgrupp. Under de 26 veckorna inträffade det 12 allvarliga biverkningar bland de 235 patienter (5,1%) som använde liraglutid och 6 allvarliga biverkningar bland de 232 patienter (2,6%) som använde exenatid. Biverkningarna visade inte på något konsekvent mönster med hänsyn till organsystem.

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg jämfördes med lixisenatid 20 mikrogram på 404 patienter otillräckligt kontrollerade med metforminbehandling (medel-HbA_{1c} 8,4% DCCT) var liraglutid bättre än lixisenatid med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckors behandling (-1,83% jämfört med -1,21%, p<0,0001). Signifikant fler patienter på liraglutid uppnådde HbA_{1c} <7% DCCT jämfört med lixisenatid (74,2% jämfört med 45,5%, p<0,0001), samt målvärdet för HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT (54,6% jämfört med 26,2%, p<0,0001). Viktnedgång observerades i båda behandlingsarmarna (-4,3 kg med liraglutid och -3,7 kg med lixisenatid). Gastrointestinala biverkningar rapporterades mer frekvent vid liraglutidbehandling (43,6% jämfört med 37,1%).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Liraglutid absorberas långsamt efter subkutan administrering. Maximal koncentration uppnås 8–12 timmar efter administrering. Maximal koncentration uppskattades till 9,4 nmol/l (genomsnittlig kroppsvikt cirka 73 kg) efter en subkutan engångsdos av liraglutid om 0,6 mg. Vid dosen 1,8 mg liraglutid var den genomsnittliga steady state-koncentrationen av liraglutid (AUC_{τ/24}) cirka 34 nmol/l (genomsnittlig kroppsvikt cirka 76 kg). Liraglutidexponeringen minskar med ökande kroppsvikt. Liraglutidexponeringen ökade proportionerligt med dosen. Den inomindividuell variationskoefficienten för AUC-värdet för liraglutid var 11% efter administrering av en engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten för liraglutid efter subkutan administrering är cirka 55%.

Distribution

Skenbar distributionsvolym efter subkutan administrering är 11–17 l. Den genomsnittliga distributionsvolymen efter intravenös administrering av liraglutid är 0,07 l/kg. Liraglutid binder i stor utsträckning till plasmaproteiner (>98%).

Metabolism

Under 24 timmar efter administrering av en engångsdos radioaktivt märkt [³H]-liraglutid till friska försökspersoner var intakt liraglutid huvudkomponenten i plasma. Två plasmametaboliter i mindre mängd påvisades (≤9% och ≤5% av total radioaktivitetsexponering i plasma). Liraglutid metaboliseras på liknande sätt som stora proteiner och inget specifikt organ har identifierats som huvudsaklig elimineringsväg.

Eliminering

Efter en [³H]-liraglutiddos påvisades ingen intakt liraglutid i urin eller feces. Endast en liten del av den administrerade radioaktiviteten utsöndrades som liraglutidrelaterade metaboliter i urin och feces (6% respektive 5%). Radioaktiviteten i urin respektive feces utsöndrades i huvudsak under de första 6–8 dagarna och motsvarade tre metaboliter i mindre mängd.

Genomsnittlig clearance efter subkutan administrering av en engångsdos liraglutid är cirka 1,2 l/timme med en halveringstid för eliminering på cirka 13 timmar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en farmakokinetisk studie av friska försökspersoner och en populationsfarmakokinetisk analys av data från patienter (18–80 år).

Kön

Kön hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av data från manliga och kvinnliga patienter och en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner.

Etniskt ursprung

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

Obesitas

Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att BMI inte har någon signifikant effekt på farmakokinetiken för liraglutid.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

I en 26-veckors klinisk studie hade på liknande sätt patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–59 ml/min, se avsnitt 5.1) 26% lägre liraglutidexponering vid jämförelse med en separat studie inkluderande patienter med typ 2-diabetes med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades i kliniska studier på den pediatrika populationen med typ 2-diabetes i åldern 10 år och äldre. Liraglutidexponeringen hos ungdomar och barn var jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

har påträffats.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Propylenglykol
Fenol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Substanser som tillsätts Victoza kan orsaka nedbrytning av liraglutid. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter påbörjad användning: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.
Förvaras ej intill kylskåpets frysack.

Efter påbörjad användning: Förvaras vid högst 30°C eller i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampull (typ 1-glas) med kolv (bromobutyl) och laminerad gummiförslutning (bromobutyl/polyisopren) i en förfylld engångspenna av flerdostyp, tillverkad av polyolefin och polyacetal.

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

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 5 eller 10 förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Victoza får endast användas om injektionsvätskan är klar och färglös eller nästan färglös. Victoza som varit fryst får ej användas.

Nålen för injektion av Victoza kan vara upp till 8 mm lång och så tunna som ner till 32 G. Injektionspennan är utformad för att användas med engångsnålarna NovoFine eller NovoTwist. Injektionsnålar medföljer inte.

Patienten ska instrueras att kassera injektionsnålen efter varje injektion enligt lokala föreskrifter och förvara injektionspennan utan fastsatt injektionsnål. På så sätt minimeras risken för kontaminering, infektioner och läckage. Det säkerställer även att dosen blir korrekt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/529/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 juni 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 11 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Victoza 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
liraglutid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 6 mg liraglutid. En förfylld injektionspenna innehåller 18 mg liraglutid,

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 injektionspenna
2 injektionspennor
3 injektionspennor
5 injektionspennor
10 injektionspennor

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

Victoza injektionspenna är utformad för att användas med engångsnålarna NovoFine eller NovoTwist. Injektionsnålar medföljer inte.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Förvara inte injektionspennan med injektionsnålen fastsatt.
Endast avsedd för personligt bruk

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kassera injektionspennan 1 månad efter påbörjad användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Efter påbörjad användning: Förvara injektionspennan vid högst 30°C eller i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Victoza

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Victoza 6 mg/ml injektionsvätska
liraglutid
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3 ml

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Victoza 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna liraglutid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Victoza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Victoza
3. Hur du använder Victoza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Victoza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Victoza är och vad det används för

Victoza innehåller den aktiva substansen liraglutid. Det hjälper kroppen att sänka ditt blodsocker, men endast när det är för högt. Det gör även att maten passerar magsäcken långsammare och kan hjälpa till att förebygga hjärtsjukdom.

Victoza används som enda läkemedel om inte enbart matvanor och träning räcker för att få ditt blodsocker under kontroll, och du inte kan använda metformin (ett annat diabetesläkemedel).

Victoza används tillsammans med andra diabetesläkemedel när dessa enbart inte räcker för att få ditt blodsocker under kontroll. Dessa kan vara:

- diabetesläkemedel som du sväljer (såsom metformin, pioglitazon, sulfonureid, natriumglukoskotransportör 2-hämmare (SGLT2i)) och/eller insulin.

2. Vad du behöver veta innan du använder Victoza

Använd inte Victoza

- om du är allergisk mot liraglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska:

- innan du använder Victoza.
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottskörteln.

Om du vet att du ska opereras under narkos (sövning), tala om för din läkare att du tar Victoza.

Detta läkemedel ska inte användas om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inget insulin) eller diabetesketoacidosis (en komplikation av diabetes med högt blodsocker och ökad ansträngning att andas). Det är inget insulin och ska därför inte användas som ersättning för insulin.

Användning av Victoza rekommenderas inte om du går på dialys.

Användning av Victoza rekommenderas inte om du har svår leversjukdom.

Victoza rekommenderas inte om du har svår hjärtsvikt.

Detta läkemedel rekommenderas inte om du har svåra mag- eller tarmproblem som ger långsam magsäckstömning (s k gastropares) eller inflammatorisk tarmsjukdom.

Om du har symtom på akut inflammation i bukspottkörteln, såsom ihållande, svåra magsmärtor bör du omedelbart rådfråga läkare (se avsnitt 4).

Om du har sköldkörtelsjukdom inklusive sköldkörtelnutor och förstora sköldkörtel, rådfråga läkare.

När du börjar använda Victoza kan du i vissa fall, om du t ex får kräkningar, illamående och diarré, förlora vätska och bli uttorkad. Det är viktigt att undvika uttorkning, varför du ska dricka mycket vätska. Kontakta din läkare om du har några frågor eller funderingar.

Barn och ungdomar

Victoza kan användas till ungdomar och barn från 10 års ålder. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år.

Andra läkemedel och Victoza

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Speciellt om du tar läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser, så ska du tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska:

- En sulfonureid (t ex glimepirid eller glibenklamid) eller insulin. Du kan drabbas av hypoglykemi (långt blodsocker) om du använder Victoza tillsammans med en sulfonureid eller insulin, eftersom de medför ökad risk för långt blodsocker. När du börjar använda dessa läkemedel tillsammans kommer din läkare eventuellt att minska din dos av sulfonureiden eller insulinet. Se avsnitt 4 för information om varningssignaler på långt blodsocker. Om du även tar en sulfonureid (t ex glimepirid eller glibenklamid) eller insulin, kan din läkare tala om för dig att du ska kontrollera dina blodsockernivåer. Detta hjälper läkaren att bestämma om dosen sulfonureid eller insulin behöver ändras.
- Om du använder insulin kommer läkaren att tala om hur du sänker insulindosen och rekommendera att du oftare kontrollerar ditt blodsocker för att undvika hyperglykemi (hög blodsocker) och diabetesketoacidosis (en komplikation vid diabetes som inträffar när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt mycket insulin).
- Warfarin eller andra perorala anti-koagulantia. Det kan krävas att du gör tätare kontroller av ditt blods leveringsförmåga.

Graviditet och amning

Tala om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Victoza ska inte användas under graviditet eftersom det inte är känt om det kan skada ditt foster.

Det är inte känt om Victoza passerar över till bröstmjolk, använd därför inte detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Långt blodsocker kan försämra din koncentration förmåga. Undvik bilkörning eller användning av maskiner om du får insulinkänning. Se avsnitt 4 för information om varningssignaler på långt blodsocker. Vänd dig till din läkare för mer information om detta.

Viktig information om några innehållsämnen i Victoza

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Det innebär att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Victoza

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

- Startdosen är 0,6 mg en gång dagligen i minst en vecka.
- Läkaren talar om när du ska öka dosen till 1,2 mg en gång dagligen.
- Läkaren kan öka dosen ytterligare till 1,8 mg en gång dagligen om ditt blodsocker inte hålls tillräckligt under kontroll med dosen på 1,2 mg.

Dosen får endast ändras efter läkares anvisning.

Victoza ges som en injektion under huden (subkutan). Injicera inte läkemedlet direkt i ett blodkärl eller en muskel. De bästa områdena att ta injektionen på är framsidan av låren, framsidan av midjan (buken) eller överarmen. Växla injektionsställe där du injicerar varje dag, för att minska risken att utveckla knutor.

Du kan ta injektionen när som helst under dagen utan hänsyn till måltider. När du har kommit fram till vilken tid på dagen som passar dig bäst rekommenderas du att injicera Victoza vid ungefär denna tid på dagen varje dag.

Innan du använder injektionspennan för första gången visar en läkare eller sjuksköterska hur du använder den.

På baksidan av den här bipacksedeln finns en utförlig bruksanvisning.

Om du använt för stor mängd av Victoza

Kontakta läkare omedelbart om du använt för stor mängd av Victoza. Du kan behöva läkarvård. Du kan bli illamående, börja kräkas, få diarré eller lågt blodsocker (hypoglykemi). Se avsnitt 4 för information om varningssignaler på lågt blodsocker.

Om du har glömt att använda Victoza

Om du har glömt en dos ska du använda Victoza så snart du kommer ihåg det.

Om det har gått mer än 12 timmar sedan du skulle ha använt Victoza ska du hoppa över den glömda dosen. Ta nästa dos som vanligt följande dag.

Ta inte dubbel eller ökad dos följande dag för att kompensera för den missade dosen.

Om du slutar att använda Victoza

Sluta inte med Victoza utom på läkarens inrådan. Om du slutar använda läkemedlet kan din blodsockernivå stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Hypoglykemi (lågt blodsocker). Varningssignaler på lågt blodsocker kan komma plötsligt och yttra sig som: kallsvett, kall och blek hud, huvudvärk, hjärtklappning, illamående, stark hungerkänsla, synförändringar, sömnhet, svaghet, nervositet, oro, förvirring, koncentrationssvårigheter, skakningar (tremor). Läkaren talar om hur du ska behandla lågt blodsocker och vad du ska göra om du upptäcker något av varningstecknen. Det är mer troligt att detta händer om du också tar ett läkemedel som innehåller en sulfonureid eller insulin. Din läkare minskar eventuellt din dos av dessa läkemedel innan du börjar använda Victoza.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- Allvarlig form av allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) med ytterligare symtom såsom andningssvårigheter, svullnad av svalg och ansikte, hjärklappning etc. Om du får dessa symtom ska du omedelbart söka läkarvård och så snart som möjligt informera din läkare.
- Tarmobstruktion. En allvarlig form av förstoppning med ytterligare symtom såsom buksmärta, spänningar, kräkningar etc.

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- Fall av inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Pankreatit kan vara ett allvarligt och möjligt livshotande sjukdomstillstånd. Sluta ta Victoza och kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:
Svår och ihållande smärta i buken (magen), vilken kan stråla ut mot ryggen samt illamående och kräkningar, eftersom det kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

Andra biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Illamående. Detta går vanligtvis över med tiden.
- Diarré. Detta går vanligtvis över med tiden.

Vanliga

- Kräkningar.

När du börjar använda Victoza kan du i vissa fall, om du t ex får kräkningar, illamående och diarré, förlora vätska och bli uttorkad. Det är viktigt att undvika uttorkning, genom att dricka tillräckligt mycket vätska.

- Huvudvärk
- Matsmältningsbesvär
- Magkatarr (gastrit). Kan yttra sig som magsmärta, illamående och kräkningar.
- Refluxsjukdom (GERD). Kan yttra sig som halsbränna.
- Öm eller svullen mage (buk)
- Magbesvär
- Förstoppning
- Gaser (flatulens)
- Minskad aptit
- Bronkit
- Förkylning
- Yrsel
- Ökad puls
- Trötthet
- Tandvärk
- Reaktioner på injektionsstället (såsom blåmärken, smärta, irritation, klåda och utslag).
- Ökning av pankreasenzym (såsom lipas och amylas).

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Allergiska reaktioner såsom klåda och nässelutslag
- Uttorkning, ibland med nedsatt njurfunktion
- Allmän sjukdomskänsla
- Gallsten
- Inflammerad gallblåsa
- Förändring i hur saker smakar
- En fördröjning av magsäckstömningen.

Ingen känd: frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

- Knutor under huden kan orsakas av ansamling av ett protein som kallas amyloid (kutan amyloidosis; hur ofta detta förekommer är inte känt).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Victoza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionspennans etikett och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras inte nära frysack.

Under användning:

Injektionspennan kan förvaras i 1 månad vid högst 30°C eller i kylskåp (2°C–8°C), inte nära frysack. Får ej frysas.

När injektionspennan inte används ska den förvaras med pennhuvens påsatt. Ljuskänsligt.

Får endast användas om lösningen är klar och färglös eller nästan färglös.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är liraglutid. 1 ml av injektionslösningen innehåller 6 mg liraglutid. En förfylld injektionspenna innehåller 18 mg liraglutid.
- Övriga innehållsämnen är dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Victoza levereras som en klar och färglös eller nästan färglös, injektionslösning i en förfylld injektionspenna. Varje penna innehåller 3 ml lösning, vilket ger 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

Victoza finns i förpackningar om 1, 2, 3, 5 eller 10 pennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsnålar medföljer inte.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BRUKSANVISNING FÖR VICTOZA INJEKTIONSPENNA

Läs instruktionerna noga innan du använder din injektionspenna.

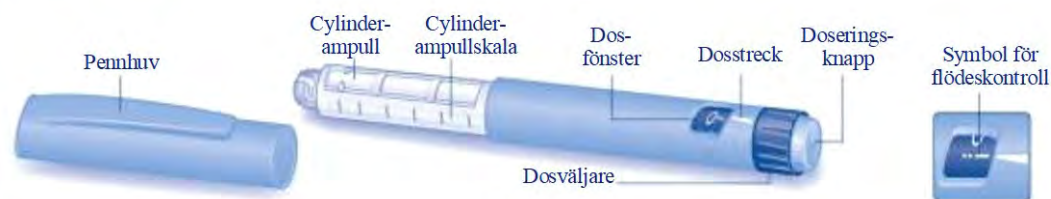
En penna innehåller 18 mg liraglutid. Du kan välja doser om 0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg.

Pennan är utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med längder på upp till 8 mm och så tunna som ner till 32 G (0,25/0,23 mm).

Injektionsnål (exempel)



Victoza penna



Förbered din penna

Kontrollera namnet och den färgkodade etiketten på din penna för att försäkra dig om att den innehåller liraglutid. Användning av fel medicin kan orsaka allvarlig skada.

Ta av pennans huv.



Dra av skyddspapperet från en ny engångsnål. Skruva fast injektionsnålen rakt och stadigt på pennan.



Dra av det yttre nålskyddet och behåll det till senare.



Dra av det inre nålskyddet och kassera det.



- ⚠ Använd alltid en ny injektionsnål för varje injektion. På så sätt minskar risken för förorening, infektion, läckage av liraglutid, tilltäppta injektionsnålar och felaktig dosering.
- ⚠ Var försiktig så att injektionsnålen inte böjs eller skadas.
- ⚠ Försök aldrig sätta tillbaka det inre nålskyddet på injektionsnålen. Du kan sticka dig på nålen.

Ta hand om din penna

- Försök inte att reparera eller ta isär pennan.
- Håll pennan fri från damm, smuts och alla typer av vätska.

• Rengör pennan med en trasa som fuktats med ett mildt rengöringsmedel. • Försök aldrig tvätta, blötlägga eller smörja den – detta kan skada pennan.	
⚠ Viktig information • Dela inte din penna eller injektionsnålar med någon annan. • Förvara pennan oåtkomligt för andra, i synnerhet för barn. • Växla injektionsställe där du injicerar varje dag, för att minska risken att utveckla knutor.	
Kontrollera flödet med varje ny penna Kontrollera flödet med varje ny penna före första injektionen. Om din penna redan är i bruk, gå till ”Välj dos”, steg H. Vrid dosväljaren tills symbolen för flödeskontroll står mitt för dosstrecket.	E  Symbol för flödeskontroll
Håll pennan så att injektionsnålen pekar uppåt. Knacka försiktigt med fingret på cylinderampullen några gånger. Då samlas alla eventuella luftbubblor överst i cylinderampullen.	F 
Fortsätt att hålla pennan så att injektionsnålen pekar uppåt och tryck på doseringsknappen tills 0 mg står mitt för dosstrecket. En liraglutiddroppe ska visa sig på injektionsnålens spets. Om ingen droppe syns, upprepa steg E till G upp till fyra gånger. Om fortfarande ingen liraglutiddroppe visar sig, byt ut injektionsnålen och upprepa steg E till G en gång till. Använd inte pennan om fortfarande ingen liraglutiddroppe visar sig. Detta betyder att pennan är trasig och du måste använda en ny penna.	G 
⚠ Om du har tappat pennan mot en hård yta eller om du misstänker att någonting kan vara fel med den ska du alltid sätta på en ny engångsnål och kontrollera flödet innan du injicerar.	

Välj dos

Kontrollera alltid att dosstrecket står mitt för 0 mg.

Vrid på dosväljaren tills den dos du behöver står mitt för dosstrecket (0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg).

Om du av misstag har valt fel dos kan du ändra den genom att vrida dosväljaren fram eller tillbaka tills din rätta dos står mitt för dosstrecket.

Var försiktig så att du inte trycker på doseringsknappen när du vrider dosväljaren bakåt, eftersom liraglutidlösning kan sippra ut.

Om dosväljaren stannar innan den dos du behöver står mitt för dosstrecket finns det inte tillräckligt med liraglutid kvar i pennan för hela din dos. Då kan du välja mellan att:

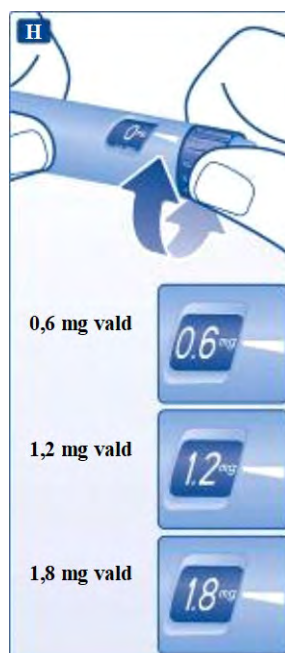
Dela upp din dos på två injektioner:

Vrid på dosväljaren åt något håll tills 0,6 mg eller 1,2 mg står mitt för dosstrecket. Injicera dosen. Förbered sedan en ny penna för injektion och injicera återstående mängd mg för att få en fullständig dos.

Du ska bara dela upp din dos mellan din nuvarande penna och en ny penna om du instruerats eller fått råd av hälso- och sjukvårdspersonal. Använd en räknemaskin för att planera doserna. Om det blir fel när du delar dosen, kan du injicera för mycket eller för lite liraglutid.

Injicera hela dosen med en ny penna:

Om dosväljaren stannar innan 0,6 mg står mitt för dosstrecket förbereder du en ny penna och injicerar hela dosen med den nya pennen.



- ⚠ Försök inte välja andra doser än 0,6 mg, 1,2 mg eller 1,8 mg. Siffrorna i dosfönstret måste stå exakt mitt för dosstrecket för att du säkert ska få korrekt dos. Dosväljaren klickar när du vrider den. Använd dig inte av klickningarna för att välja din dos. Använd inte cylinderampullskalan för att mäta hur mycket liraglutid du ska injicera – den är inte tillräckligt exakt.

Injicera

Stick in nålen i huden med den injektionsteknik som din läkare eller sjuksköterska har visat dig. Följ sedan instruktionerna nedan:

Tryck på doseringsknappen tills 0 mg står mitt för dosstrecket. Var försiktig så att du inte kommer åt dosfönstret med fingrarna eller trycker dosväljaren åt sidan när du injicerar. I så fall kan injektionen blockeras. Håll doseringsknappen nedtryckt och låt injektionsnålen sitta kvar under huden i minst sex sekunder. På så sätt



säkerställs att du får hela dosen.	
Dra ut injektionsnålen. Det kan finnas kvar en droppe liraglutidlösning på nålens spets. Detta är normalt och har ingen inverkan på dosen.	
För in injektionsnålens spets i det yttre nålskyddet utan att röra nålen eller det yttre nålskyddet.	
När injektionsnålens spets är täckt kan du försiktigt sätta på det yttre nålskyddet helt. Skruva sedan loss nålen. Kassera den på ett säkert sätt och sätt tillbaka huven på pennan. När pennan är tom ska du kassera den på ett säkert sätt med nålen borttagen. Kassera injektionspenna och nål enligt lokala föreskrifter.	
⚠ Ta alltid loss injektionsnålen efter varje injektion och förvara pennan utan fastsatt nål. ⚠ På så sätt minskar risken för förorening, infektion, läckage av liraglutid, tilltäppta injektionsnålar och felaktig dosering. ⚠ Vårdpersonal ska vara ytterst försiktig vid hantering av använda injektionsnålar, för att förhindra skador från nålen och korsinfektion.	

BILAGA IV

Vetenskapliga slutsatser och grunder för ändringar av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om PSUR(er) för liraglutid är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om kutan amyloidos från litteraturen, spontana rapporter som i vissa fall inkluderar ett nära tidsmässigt samband, en positiv biopsi och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan liraglutid och kutan amyloidos åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller liraglutid bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skälen till rekommendation.

Grund för ändring av villkoren för godkännande för försäljning

På grund av de vetenskapliga slutsatserna för liraglutid anser CHMP att nytta/riskförhållandet för de läkemedel som innehåller liraglutid är oförändrat med förbehåll för de föreslagna ändringarna i produktinformationen

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.