PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Liraglutid Zentiva 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.

Liraglutid, syntetisk avledet, er en humant glukagonlignende peptid-1 (GLP-1-analog) produsert ved kjemisk syntese.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Klar, fargeløs eller nesten fargeløs, praktisk talt fri for synlige partikler.
Osmolaliteten er mellom 245 og 275 mOsmol/kg; pH=8,15.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Liraglutid Zentiva 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 liraglutid 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 liraglutid. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater og insulin, spesielt når behandling med liraglutidstartes 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 liraglutid 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. Liraglutid 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

Liraglutid skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Liraglutid Zentiva administreres én gang daglig når som helst på dagen, uavhengig av måltider, og kan injiseres subkutant i abdomen, i låret eller i overarmen. Injeksjonsstedet og tidspunktet kan endres uten å justere dosen. Det er imidlertid å foretrekke at liraglutid injiseres på omtrent samme klokkeslett hver dag, etter at det best egnede tidspunktet på dagen er valgt. Injeksjonssteder bør alltid roteres for å redusere risikoen for amyloidavleiringer på injeksjonsstedet (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).

Thyreoideasykdommer

Thyreoideabivirkninger, slik som struma, er rapportert i kliniske studier og spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoideasykdom. 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

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

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 liraglutidseponeres.

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 liraglutid 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

Liraglutid 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 liraglutid 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 liraglutid 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 (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥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 Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nasofaryngitt Bronkitt				
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktiske reaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypoglykemi Anoreksi Redusert appetitt	Dehydrering			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Dysgeusi			
Hjertesykdom mer		Økt hjertefrekvens				
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Diaré	Oppkast Dyspepsi Magesmerte, øvre Obstipasjon Gastritt Flatulens Abdominal distensjon	Forsinket magetømming	Intestinal obstruksjon	Pankreatitt (inkludert nekrotiserende pankreatitt)	

		Gastroøsofageal reflukssykdom Abdominalt ubehag Tannpine				
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, infeksiøse 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 liraglutid 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 liraglutid. Pankreatitt var også rapportert fra bruk etter markedsføring. I LEADER-studien var frekvensen av akutt pankreatitt bekreftet av en ekstern kommité, 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 liraglutid etter markedsføring.
Noen få tilfeller av anafylaktiske reaksjoner med tilleggssymptomer som hypotensjon, palpitasjoner, dyspné og ødem er rapportert ved bruk av liraglutid etter markedsføring. Få tilfeller (0,05 %) av angioødem er rapportert i løpet av alle langtids kliniske studier med liraglutid.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

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-enzymer (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 plakk.

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

Forbedring av glykemisk kontroll 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 behandlete 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).

- 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
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-hemmer[5] ± 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
[1]alle pasienter; [2]tidligere monoterapi med orale antidiabetika; [3]pasienter tidligere behandlet med diett [5]Liraglutid som tillegg til SGLT2-hemmer ble undersøkt med alle godkjente doser av SGLT2-hemmer
[4]doseringen 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 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.

- Blodtrykk og hjertefrekvens

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 hjertefrekvens på 2 til 3 slag per minutt fra baseline.

- 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. Dannelse av slike antistoffer er ikke forbundet med redusert effekt av liraglutid.

Pediatrisk populasjon

I en dobbeltblind studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av liraglutid 1,8 mg versus placebo som tilleggsbehandling til metformin ± insulin hos ungdom og barn fra 10 år og oppover med diabetes type 2, var liraglutidoverlegen 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 medliraglutid.

Effekt- og sikkerhetsprofilen til liraglutid var sammenlignbar med det som ble observert i den voksne populasjonen behandlet medliraglutid. 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 liraglutid 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 organklassesystem 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 ($AUC_{\tau/24}$) 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 [^{3}H]-liraglutid til friske personer var hovedkomponenten i plasma intakt liraglutid. To mindre plasmametabolitter ble sett (≤9 % og ≤5 % av total radioaktivitetseksponering 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 [^{3}H]-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.
Eksponeringen 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 karsinogenisitetsstudier 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 liraglutid 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 forliraglutid, 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 Hjelpestoffer

Natriumsitratdihydrat (E331)
Propylenglykol (E1520)
Fenol
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (E507) (for pH-justering)
Natriumhydroksid (E524) (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første gangs bruk: 1 måned.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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)

Klar fargeløs sylinderampulle (type I glass) med en brombutyl stempelpropp, rundformet aluminiumsfores forsegling satt sammen til en ferdigfylt multidose engangspenn med en pennhette av polypropylen.

Hver penn inneholder 3 ml oppløsning, hvilket gir doser à 0,6 mg, 1,2 mg og 1,8 mg.

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3, 5 penner eller multipakning inneholder 2 pakker á 5 ferdigfylt penner (10 ferdigfylt penner).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Liraglutid Zentiva kan administreres med nåler opp til en lengde på 8 mm og så tynne som 32G. Pennen er utformet til bruk sammen med BD Ultra-fine™ engangsnåler eller NovoFine® 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15182

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.03.2025
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

07.11.2025