

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Victoza 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 6 mg af liraglútíði*. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglútíði í 3 ml.

* glúkagón-lík peptíð-1 hliðstæða úr mönnum (GLP-1) framleidd með raðbrigða DNA-tækni í *Saccharomyces cerevisiae*.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær og litlaus eða nær litlaus, jafnþrýstin lausn: pH=8,15.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Victoza er ætlað til meðferðar á fullorðnum, unglíngum og börnum 10 ára og eldri með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og hreyfingu

- sem meðferð með einu lyfi þegar ekki er hægt að nota metformín vegna óþols eða frábendinga
- sem viðbót við önnur sykursýkilyf.

Rannsóknaniðurstöður er varða samsetningar, áhrif á stjórn á blóðsykri og hjarta- og æðakvilla, og upplýsingar um þau þýði sem voru rannsökuð má sjá í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Til að auka þol meltingarfæra er upphafsskammturinn 0,6 mg af liraglútíði á sólarhring. Eftir a.m.k. viku á að auka skammtinn í 1,2 mg. Búast má við því að sumir sjúklingar hafi ávinning af því að auka skammtinn úr 1,2 mg í 1,8 mg og með hliðsjón af klínískri svörun má auka skammtinn í 1,8 mg eftir a.m.k. eina viku, til að bæta blóðsykurstjórnun enn frekar. Ekki er mælt með sólarhringskömmtum sem eru stærri en 1,8 mg.

Þegar Victoza er bætt við súlfónýlúrealyf eða insúlín má íhuga að minnka skammt súlfónýlúrealyfsins eða insúlínsins til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4). Samsett meðferð með súlfónýlúrealyfi á einungis við um fullorðna sjúklinga.

Ekki er nauðsynlegt að sjúklingur fylgist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð Victoza. Nauðsynlegt er að sjúklingur fylgist sjálfur með blóðsykri til að aðlaga skammtinn af súlfónýlúrealyfi og insúlíni, einkum eftir að meðferð með Victoza er hafin og dregið er úr insúlíngjöf. Ráðlagt er að minnka skammtinn af insúlíni í þrepum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (> 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og því er ekki mælt með notkun Victoza hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Notkun Victoza er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 10 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Ekki má gefa Victoza í bláæð eða í vöðva.

Victoza á að gefa einu sinni á sólarhring hvenær dagsins sem er, óháð máltíðum og það má gefa undir húð á kvið, læri eða upphandlegg. Skipta má um stungustað og tímasetningu án þess að aðlaga skammta. Hins vegar er mælt með því að gefa Victoza inndælingu á u.þ.b. sama tíma dags þegar búíð er að finna hentugasta tíma dagsins. Til að fá nánari upplýsingar um lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki á að nota liraglúttíð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Liraglúttíð kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Tilkynnt hefur verið um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum þegar insúlíngjöf er hætt of skart eða skammtaminnkun insúlíns hefur verið of hröð (sjá kafla 4.2).

Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með hjartabilun af NYHA (New York Heart Association) flokki IV og því er notkun liraglúttíðs ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með garnabólgujúkdóm og þarmalömum af völdum sykursýki. Notkun liraglúttíðs er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum þar sem notkunin er tengd tímabundnum aukaverkunum frá meltingarfærum, þ.m.t. ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Bráð brisbólga

Bráð brisbólga hefur komið fram við notkun GLP-1 viðtakaörva. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta notkun liraglúttíðs; ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með liraglúttíði að nýju (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Skjaldkirtilssjúkdómar

Greint hefur verið frá aukaverkunum í skjaldkirtli t.d. skjaldkirtilsstækkun, í klínískum rannsóknum, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi skjaldkirtilssjúkdóm. Því á að nota liraglúttíð með varúð hjá þessum sjúklingum.

Blóðsykursfall

Sjúklingum sem fá liraglútið í samsettri meðferð með sulfónýlúrealyfi eða insúlíni er mögulega hættara við blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8). Draga má úr líkum á blóðsykursfalli með því að minnka skammta sulfónýlúrealyfsins eða insúlínsins.

Vökvaskortur

Greint hefur verið frá vísbendingum og einkennum um vökvaskort, þ.á.m. skertri nýrnastarfsemi og bráðri nýrnabilun, hjá sjúklingum sem eru á meðferð með liraglútið. Sjúklingum sem eru á meðferð með liraglútið skal bent á hugsanlega hættu á vökvaskorti í tengslum við aukaverkanir frá meltingarvegi og að þeir skuli gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir vökvatap.

Hjálparefni

Victoza inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro hefur liraglútið mjög litla tilhneigingu til lyfjahvarfafraðilegra milliverkana við önnur virk efni í tengslum við cýtókróm P450 og prótínbindingu í plasma.

Örlítill seinkun á magatæmingu sem fylgir liraglútið getur haft áhrif á frásög lyfja til inntöku sem eru gefin samhliða. Rannsóknir á milliverkunum sýndu engin merki um klínískt mikilvæga seinkun á frásögu og því er ekki þörf á skammtaaðlögun. Nokkrir sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með liraglútið tilkynntu um a.m.k. eitt tilfelli verulegs niðurgangs. Niðurgangur getur haft áhrif á frásög lyfja til inntöku sem gefin eru samhliða.

Warfarín og aðrar kúmarínafleiður

Ekki hefur verið gerð nein rannsókn á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvæga milliverkun við virk efni sem eru torleyst eða hafa þröngan lækningalegan stuðul, svo sem warfarín. Þegar liraglútið meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru á warfaríni eða öðrum kúmarínafleiðum er mælt með tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio).

Parasetamól

Liraglútið breytti ekki heildarútsögn fyrir parasetamóli eftir einn 1.000 mg skammt. C_{max} parasetamóls lækkaði um 31% og miðgildi t_{max} seinkaði í allt að 15 mín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða notkun parasetamóls.

Atorvastatín

Liraglútið breytti ekki heildarútsögn fyrir atorvastatíni að því marki að það skipti máli klínískt, eftir gjöf eins staks 40 mg skammts af atorvastatíni. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns þegar það er gefið samhliða liraglútið. C_{max} atorvastatíns lækkaði um 38% og miðgildi t_{max} fór úr 1 klst. í 3 klst. þegar það var gefið samhliða liraglútið.

Griseofulvín

Liraglútið breytti ekki heildarútsögn fyrir griseofulvíni eftir gjöf eins staks 500 mg skammts af griseofulvíni. C_{max} griseofulvíns jókst um 37% en miðgildi t_{max} breyttist ekki. Ekki er þörf á skammtaaðlögun griseofulvíns eða annarra efnasambanda sem eru torleyst og hafa mikið gegndræpi.

Dígoxín

Þegar stakur 1 mg skammtur af dígoxíni var gefinn ásamt liraglútíði lækkuðu AUC gildi dígoxíns um 16%; C_{max} lækkaði um 31%. Miðgildi t_{max} dígoxíns fór úr 1 klst. í 1,5 klst. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun dígoxíns.

Lísínópríl

Þegar stakur 20 mg skammtur af lísínópríli var gefinn ásamt liraglútíði lækkuðu AUC gildi lísínópríls um 15%; C_{max} lækkaði um 27%. Miðgildi t_{max} lísínópríls fór úr 6 klst. í 8 klst. Þegar það var gefið ásamt liraglútíði. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun lísínópríls.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Liraglútíð lækkaði C_{max} etínýlestradíóls og levónorgestrels um 12% og 13%, í hvoru tilviki fyrir sig, í kjölfar gjafar eins skammts af getnaðarvarnarlyfi til inntöku. T_{max} beggja efnasambandanna seinkaði um 1,5 klst. Þegar þau voru gefin ásamt liraglútíði. Engin klínískt mikilvæg áhrif urðu á heildarútsettingu fyrir etínýlóestradíóli eða levónorgestrel. Getnaðarvörn er því talin vera óbreytt þegar hún er gefin samhliða liraglútíði.

Insúlín

Engar milliverkanir á lyfhrif eða lyfjahvörf komu fram milli liraglútíðs og insúlíndetemírs þegar sjúklingum með sykursýki af tegund 2 var gefinn stakur skammtur af insúlíndetemíri, 0,5 einingar/kg, samhliða 1,8 mg af liraglútíði við jafnvægi.

Börn

Milliverkanarannsóknir hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun liraglútíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki skal nota liraglútíð á meðgöngu og mælt er með notkun insúlíns í stað þess. Hætta skal meðferð með Victoza ef sjúklingurinn óskar eftir að verða þunguð eða ef þungun á sér stað.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort liraglútíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að flutningur liraglútíðs og umbrotsefna af svipaðri byggingu, yfir í mjólk, er lítill. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt meðferðartengda minnkun á vexti rottunga á spena (sjá kafla 5.3). Victoza má ekki gefa konum með barn á brjósti þar sem reynsla er ekki fyrir hendi.

Frjósemi

Að undanskilinni örlítilli fækkun lifandi fósturvísa, hafa dýrarannsóknir ekki gefið til kynna skaðleg áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Victoza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ráðleggja skal sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykursfall meðan á akstri

stendur og við notkun véla, sér í lagi þegar Victoza er notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í fimm stórum IIIa. stigs klínískum langtímarannsóknum hafa fleiri en 2.500 fullorðnir sjúklingar fengið meðferð með Victoza einu sér eða í samsettri meðferð með metformíni, súlfónýlúrealyfi (með eða án metformíns) eða metformíni ásamt rósiglítazóni.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru einkenni frá meltingarfærum: Ógleði og niðurgangur voru mjög algengar aukaverkanir, en uppköst, hægðatregða, kviðverkir og meltingartruflanir voru algengar aukaverkanir. Aukaverkanir frá meltingarfærum geta verið algengari í upphafi meðferðar. Yfirleitt dregur úr þessum aukaverkunum á nokkrum dögum eða vikum við áframhaldandi meðferð. Höfuðverkur og nefkoksbólga voru einnig algengar aukaverkanir. Ennfremur var blóðsykursfall algeng aukaverkun og mjög algeng þegar liraglútíð var notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi. Alvarlegt blóðsykursfall hefur fyrst og fremst komið fram í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint var frá í langtíma IIIa. stigs samanburðarrannsóknum, LEADER rannsókninni (langtímarannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum) og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Tíðni allra aukaverkana hefur verið reiknuð út frá tíðni þeirra í IIIa. stigs klínískum rannsóknum.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir í langtíma IIIa. stigs samanburðarrannsóknum, langtímarannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (LEADER) og tilkynningum utan klínískra rannsókna (eftir markaðssetningu)

MedDRA líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Nefkoksbólga Berkjubólga			
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð	
Efnaskipti og næring		Blóðsykursfall Lystarleysi Minnkuð matarlyst	Vökvaskortur		
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl	Bragðskynstruflun		
Hjarta		Aukinn hjartsláttur			

MedDRA líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri	Ógleði Niðurgangur	Uppköst Meltingartruflanir Verkir í efri hluta kviðarhols Hægðatregða Magabólga Vindgangur Þaninn kviður Maga- og vélindabakflæði Óþægindi í kviðarholi Tannverkur	Seinkuð magatæming	Stífla í meltingarvegi	Brisbólga (þ.m.t. brísbólga með drepi)
Lifur og gall			Gallsteinar Gallblöðrubólga		
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði Kláði		
Nýru og þvaggfæri			Skert nýrna- starfsemi Bráð nýrnabilun		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Viðbrögð á stungustað	Lasleiki		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lípasa* Hækkun amýlasa*			

* Einungis úr stýrðum IIIb. og IV. stigs klínískum rannsóknum þar sem mælingar voru gerðar.

Lýsing á völdum aukaverknum

Í klínískri rannsókn á meðferð með liraglú tíði einu sér var tíðni skráðs blóðsykursfalls í tengslum við liraglú tíð lægri en sú tíðni sem skráð var hjá sjúklingum meðhöndluðum með virku samanburðarlyfi (glimepíríði). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru meltingarfærakvillar og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.

Blóðsykursfall

Flest tilvik staðfests blóðsykursfalls í klínískum rannsóknum voru væg. Engin tilvik alvarlegs blóðsykursfalls komu fram í rannsókninni þar sem liraglú tíð var notað eitt sér. Alvarlegt blóðsykursfall er sjaldgæft og hefur fyrst og fremst komið fram þegar liraglú tíð hefur verið notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi (0,02 tilvik/sjúklingaár). Mjög fá tilvik (0,001 tilvik/sjúklingaár) komu fram þegar liraglú tíð var gefið samhliða sykursýkilyfjum til inntöku öðrum en súlfónýlúrealyfjum. Hætta á blóðsykursfalli er lág við samhliðanotkun grunninsúlíns og liraglú tíðs (1,0 tilvik per sjúklingaár, sjá kafla 5.1). Í LEADER rannsókninni var greint frá alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls þar sem tíðni fyrir liraglú tíð var lægri en fyrir lyfleysu (1,0 á móti 1,5 tilvikum fyrir hver 100 sjúklingaár; áætlað tíðnihlutfall 0,69 [0,51 til 0,93]) (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum sem fá forblandað insúlín í byrjun og a.m.k. næstu 26 vikur er tíðni alvarlegs blóðsykursfalls fyrir bæði liraglú tíð og lyfleysu 2,2 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár.

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Þegar liraglú tíð var gefið í samsettri meðferð með metformíni greindu 20,7% sjúklinga frá því að hafa fengið ógleði a.m.k. einu sinni og 12,6% sjúklinga greindu frá því að hafa fengið niðurgang a.m.k. einu sinni. Þegar liraglú tíð var gefið í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi greindu 9,1% sjúklinga

frá því að hafa fengið ógleði a.m.k. einu sinni og 7,9% sjúklinga greindu frá því að hafa fengið niðurgang a.m.k. einu sinni. Flest tilvik voru væg eða í meðallagi og voru skammtaháð. Við áframhaldandi meðferð lækkaði tíðni aukaverkana og þær urðu vægari hjá flestum sjúklingunum sem fundu fyrir ógleði í upphafi meðferðar.

Hjá sjúklingum sem eru >70 ára geta aukaverkanir frá meltingarfærum verið meiri þegar þeir fá meðferð með liraglú tíði.

Sjúklingar með vægt og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60-90 ml/mín. og 30-59 ml/mín., talið í sömu röð) gætu fundið meira fyrir áhrifum á meltingarfæri þegar þeir fá meðferð með liraglú tíði.

Gallsteinar og gallblöðrubólga

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum gallsteina (0,4%) og gallblöðrubólgu (0,1%) í langtíma IIIa. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með liraglú tíði. Í LEADER rannsókninni var tíðni gallsteina 1,5% og gallblöðrubólgu 1,1% fyrir liraglú tíð og tíðni gallsteina var 1,1% og gallblöðrubólgu 0,7% fyrir lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Meðferð hætt

Í langtímarannsóknum (26 vikna eða lengri) þar sem gerður var samanburður við virkt lyf var meðferð hætt vegna aukaverkana hjá 7,8% sjúklinga sem fengu liraglú tíð meðferð en hjá 3,4% sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar á liraglú tíð meðferð hættu á meðferðinni voru ógleði (2,8% sjúklinga) og uppköst (1,5% sjúklinga).

Viðbrögð á stungustað

Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað hjá um 2% sjúklinga sem fengu Victoza í langtímasamanburðarrannsóknum (26 vikna eða lengri). Þessi viðbrögð voru yfirleitt væg.

Brisbólga

Greint var frá nokkrum tilvikum bráðrar brisbólgu (<0,2%) í langtíma IIIa. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með Victoza. Einnig hefur verið greint frá brisbólgu við notkun eftir markaðssetningu. Í LEADER rannsókninni var tíðni staðfestrar bráðrar brisbólgu 0,4% fyrir liraglú tíð og 0,5% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. ofsakláða, útbrotum og kláða, eftir markaðssetningu Victoza.

Greint hefur verið frá fáeinum tilfellum af bráðafnæmisviðbrögðum, með viðbótareinkennum eins og lágþrýstingi, hjartsláttarónotum, mæði og bjúg, eftir markaðssetningu Victoza. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum (0,05%) ofnæmisbjúgs í klínískum langtímarannsóknum á Victoza.

Börn

Á heildina litið var tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá unglíngum og börnum á aldrinum 10 ára og eldri sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum. Tíðni staðfests blóðsykursfalls var hærri fyrir liraglú tíð (0,58 tilvik/sjúklingaár) samanborið við lyfleysu (0,29 tilvik/sjúklingaár). Hjá sjúklingum sem fengu insúlín fyrir staðfest blóðsykursfall var tíðnin hærri fyrir liraglú tíð (1,82 tilvik/sjúklingaár) samanborið við lyfleysu (0,91 tilvik/sjúklingaár). Engin alvarleg blóðsykursföll áttu sér stað í hópnum sem fékk liraglú tíð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmum sem er allt að 40faldur (72 mg) ráðlagður viðhaldsskammtur í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Meðal einkenna sem greint var frá voru veruleg ógleði, uppköst, niðurgangur og alvarleg tilfelli blóðsykursfalls.

Ef ofskömmun á sér stað skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings. Fylgjast skal með sjúklingnum m.t.t. klínískra einkenna vökvaskorts og hafa eftirlit með blóðsykri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, hliðstæður við glúkagón-líkt peptíð-1 (GLP-1). ATC flokkur: A10BJ02.

Verkunarháttur

Liraglútíð er GLP-1 hliðstæða með 97% samsvörun raða við GLP-1 úr mönnum sem binst við og virkjar GLP-1 viðtakann. GLP-1 viðtakinn er mark upprunalegs GLP-1, innrænt hormón í meltingarvegi sem eykur áhrif glúkósaháðrar insúlínseytingar frá betafrumum í bris Kirkli. Ólíkt GLP-1 manna, eru lyfjahvörf og lyfhrif liraglútíðs þess eðlis hjá mönnum að það hentar til inndælingar einu sinni á sólarhring. Eftir gjöf undir húð byggist langvirka verkunarferlið á þremur þáttum: sjálfþengingu sem leiðir til hægara frásogs; bindingu við albúmín; og auknum stöðugleika ensíma gagnvart dípeptíðyl peptíðasa 4 (DPP-4) og hlutlausum endópeptíðasa (NEP) ensímum, en það leiðir til langs helmingunartíma í plasma.

Verkun liraglútíðs er miðlað með sértækri milliverkun við GLP-1 viðtaka, sem leiðir til aukningar á hringtengdu adenósíneinfosfati (cAMP). Örvun liraglútíðs á insúlínseytingu er glúkósaháð. Á sama tíma dregur liraglútíð úr óeðlilega mikilli seytingu glúkagóns einnig á glúkósaháðan hátt. Af þessu leiðir að örvun verður á seytingu insúlíns og hömlun á seytingu glúkagóns þegar blóðsykur er hár. Hins vegar, þegar blóðsykur er of lágur, dregur liraglútíð úr seytingu insúlíns en ekki glúkagóns. Blóðsykurslækkandi verkunin felst einnig í minniháttar seinkun á magatæmingu. Liraglútíð dregur úr líkamsþyngd og líkamsfitu með verkunum sem fela í sér minnkaða svengdartilfinningu og minnkaða orkuneytlu.

GLP-1 stjórnar á lífeðlisfræðilegan hátt matarlyst og fæðuinntöku, en nákvæmur verkunarháttur er ekki þekktur að fullu.

Í dýrarannsóknum leiddi gjöf liraglútíðs í útlími (peripheral administration) til upptöku í ákveðnum svæðum heilans sem stýra matarlyst, þar sem liraglútíð, með því að virkja sértækt GLP-1 viðtaka (GLP-1R) jók helstu mettunarmerki og dró úr helstu hungurmerkjum, og leiddi þannig til lægri líkamsþyngdar.

Tjáning GLP-1 viðtaka er einnig á sérstökum stöðum í hjarta, æðum, ónæmiskerfi og nýrum. Í músalíkönum fyrir æðakölkun kom liraglútíð í veg fyrir áframhaldandi skellumyndun innan í slagæðum og dró úr bólgu í skellunum. Að auki hafði liraglútíð jákvæð áhrif á lípíð í plasma. Liraglútíð minnkaði ekki þær skellur sem höfðu þegar myndast áður en meðferð hófst.

Lyfhrif

Verkunar lengd liraglútíðs er 24 klukkustundir og það bætir blóðsykurstjórnun með því að lækka blóðsykur, bæði þegar sjúklingur er fastandi og eftir máltíð, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Verkun og öryggi

Bæði bætt blóðsykurstjórnun og lækkuð sjúkdóms- og dánartíðni vegna hjarta- og æðakvilla eru hlutar af meðferð við sykursýki af tegund 2.

Fimm tvíblindar, slembaðar, klínískar IIIa. stigs samanburðarrannsóknir á fullorðnum voru gerðar til að meta áhrif liraglútíðs á blóðsykurstjórnun (tafla 2). Klínískur og tölfræðilega marktækur ávinningur var af meðferð með liraglútíði með tilliti til sykraðs blóðrauða A_{1c} (HbA_{1c}), fastandi blóðsykurs og blóðsykurs eftir máltíðir í samanburði við lyfleysu.

Þessar rannsóknir tóku til 3.978 útsettra sjúklinga með sykursýki af tegund 2 (2.501 sjúklingar fengu liraglútíð), 53,7% karlmenn og 46,3% konur, 797 sjúklingar (508 fengu liraglútíð) voru ≥65 ára og 113 sjúklingar (66 fengu liraglútíð) voru ≥75 ára.

Viðbótarrannsóknir voru gerðar með liraglútíði hjá 1.901 sjúklingi í fjórum óblinduðum, slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum (með 464, 658, 323 og 177 sjúklingum í hverri rannsókn fyrir sig) og einni tvíblindri, slembaðri, klínískri samanburðarrannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (279 sjúklingar).

Stór rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (LEADER rannsóknin) var einnig gerð með liraglútíði hjá 9.340 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem eru í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

• Blóðsykurstjórnun

Meðferð með einu lyfi

Við meðferð með liraglútíði einu sér í 52 vikur varð tölfræðileg marktæk og viðvarandi lækkun á HbA_{1c} í samanburði við glimepíríð 8 mg (-0,84% fyrir 1,2 mg, -1,14% fyrir 1,8 mg samanborið við -0,51% fyrir samanburðarlyf) hjá sjúklingum sem höfðu áður verið á sérstöku mataræði og hreyfingu eða fengið meðferð með allt að hálfum hámarksskammti af einu sykursýkilyfi til inntöku (tafla 2).

Samsett meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku

Í 26 vikna samsættri meðferð með liraglútíði ásamt metformíni, glimepíríði eða metformíni og rósíglítazóni eða SGLT2i ± metformín varð tölfræðilega marktæk og viðvarandi lækkun á HbA_{1c} í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 2).

Tafla 2 Liraglútíð klínísk III. stigs rannsókn á einlyfjameðferð (52 vikur) og samhliða sykursýkilyfi til inntöku (26 vikur)

	N	Meðaltal HbA _{1c} (%) við upphaf rannsóknar	Meðaltalsbreyting á HbA _{1c} (%) frá upphafi rannsóknar	Sjúklingar (%) sem náðu HbA _{1c} <7%	Meðaltal líkamsþyngdar (kg) við upphaf rannsóknar	Meðaltalsbreyting á líkamsþyngd (kg) frá upphafi rannsóknar
<i>Meðferð með einu lyfi</i>						
Liraglútíð 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglútíð 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepíríð 8 mg/dag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Viðbót við metformín (2.000 mg/dag)</i>						
Liraglútíð 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglútíð 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Lyfleysa	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepíríð 4 mg/dag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95

	N	Meðaltal HbA _{1c} (%) við upphaf rannsóknar	Meðaltalsbreyting á HbA _{1c} (%) frá upphafi rannsóknar	Sjúklingar (%) sem náðu HbA _{1c} <7%	Meðaltal líkamsþyngdar (kg) við upphaf rannsóknar	Meðaltalsbreyting á líkamsþyngd (kg) frá upphafi rannsóknar
Viðbót við glimepíríð (4 mg/dag)						
Liraglúttíð 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglúttíð 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Lyfleysa	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Rósíglítazón ⁴ mg/day	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Viðbót við metformín (2.000 mg/dag) + rósíglítazón (4 mg tvisvar á dag)						
Liraglúttíð 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglúttíð 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Lyfleysa	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Viðbót við metformín (2.000 mg/dag) + glimepíríð (4 mg/dag)						
Liraglúttíð 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Lyfleysa	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Glargín-insúlín ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Viðbót við SGLT2i⁵ ± metformín (≥1.500 mg/dag)						
Liraglúttíð 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Lyfleysa	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Yfirburðir (p<0,01) samanborið við virkt samanburðarlyf; **Yfirburðir (p<0,0001) samanborið við virkt samanburðarlyf; ***Yfirburðir (p<0,001) samanborið við virkt samanburðarlyf, [†]Ekki lakara (p<0,0001) samanborið við virkt samanburðarlyf

¹allir sjúklingar; ²fyrri meðferð með einu sykursýkilyfi til inntöku; ³sjúklingar sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með breyttu mataræði

⁵Victoza sem viðbót við SGLT2i var rannsakað við alla samþykta skammta SGLT2i

⁴skömmtun á glargín-insúlíni var opin og fylgt var leiðbeiningum um skammtaáðlögun. Sjúklingurinn sá um aðlögun skammta af glargín-insúlíni, samkvæmt leiðbeiningum rannsóknarlækna:

Leiðbeiningar um skammtaáðlögun glargín-insúlíns.

Mæling sjúklings á fastandi blóðsykri (FPG)	Aukning á glargín-insúlínskammti (a.e.)
≤5,5 mmól/l (≤ 100 mg/dl) Markmið	Engin aðlögun
>5,5 og < 6,7 mmól/l (> 100 og < 120 mg/dl)	0-2 a.e. ^a
≥6,7 mmól/l (≥ 120 mg/dl)	2 a.e.

^a Samkvæmt einstaklingsbundnum ráðleggingum rannsóknaraðilans við síðustu heimsókn, t.d. með tilliti til þess hvort sjúklingurinn hefur einhvern tíma verið með of lágan blóðsykur.

Samsett meðferð með insúlíni

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 104 vikur náðu 57% sjúklinga með sykursýki af tegund 2 sem voru meðhöndlaðir með deglúdekinsúlíni ásamt metformíni markmiðinu HbA_{1c} < 7%, hinir sjúklingarnir héldu áfram í 26 vikna opinni rannsókn og voru slembiraðaðir og fengu annaðhvort liraglúttíð eða stakan skammt af aspartínsúlíni (með stærstu máltíðinni). Í hópnum sem fékk deglúdekinsúlín + liraglúttíð var insúlínskammturinn minnkaður um 20% til að lágmarka hættu á blóðsykursfalli. Þegar liraglúttíði var bætt við var tölfræðilega marktækt meiri lækun á HbA_{1c} (-0,73% fyrir liraglúttíð samanborið við -0,40% fyrir samanburðarlyfið) og líkamsþyngd (-3,03 samanborið við 0,72 kg). Tíðni blóðsykursfalls (á hvert sjúklingaár útsetningar) var tölfræðilega marktækt lægri þegar liraglúttíði var bætt við samanborið við þegar stökum skammti af aspartínsúlíni var bætt við (1,0 samanborið við 8,15; hlutfall: 0,13; 95% CI: 0,08 til 0,21).

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 52 vikur, lækkaði HbA_{1c} um 0,54% frá grunnlínu, samanborið við 0,20% hjá þeim sem fengu liraglúttíð 1,8 mg og hjá þeim sem voru í metformín samanburðarhópnum, þegar detemírínsúlíni var bætt við liraglúttíð 1,8 mg og metformín hjá sjúklingum þar sem

blóðsykursmarkmiðum var ekki náð eingöngu á liraglúttíði og metformíni. Þyngdartap var viðvarandi. Lítil aukning var á tíðni minniháttar blóðsykursfalla (0,23 samanborið við 0,03 tilvik fyrir hvert sjúklingaár).

Í LEADER rannsókninni (sjá undirkaflann Mat á hjarta- og æðastarfsemi) voru 873 sjúklingar á forblönduðu insúlíni (með eða án sykursýkilyfs til inntöku) við upphaf og a.m.k. næstu 26 vikur. Meðalgildi HbA_{1c} við upphaf var 8,7% fyrir liraglúttíð og lyfleysu. Í viku 26 var áætluð meðalbreyting á HbA_{1c} -1,4% fyrir liraglúttíð og -0,5% fyrir lyfleysu þar sem áætlaður meðferðarmunur var -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Öryggi liraglúttíðs ásamt forblönduðu insúlíni var þegar á heildina er litið sambærilegt og það sem kom fram með lyfleysu ásamt forblönduðu insúlíni (sjá kafla 4.8).

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Í tvíblindri rannsókn þar sem virkni og öryggi liraglúttíðs 1,8 mg voru borin saman við lyfleysu, sem viðbót við insúlín og/eða sykursýkilyf til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi, lækkaði liraglúttíð HbA_{1c} meira en meðferð með lyfleysu gerði eftir 26 vikur (-1,05% samanborið við -0,38%). HbA_{1c} fór niður fyrir 7% hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu liraglúttíð samanborið við lyfleysu (52,8% samanborið við 19,5%). Hjá báðum hópum lækkaði líkamsþyngd: -2,4 kg hjá þeim sem fengu liraglúttíð og -1,09 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hætta á blóðsykursfalli var sambærileg hjá báðum meðferðarhópum. Öryggi liraglúttíðs var almennt svipað og í öðrum rannsóknum á liraglúttíði.

- Hlutfall sjúklinga er náðu minnkun á HbA_{1c}
Liraglúttíð eitt sér leiddi til þess að tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga náði HbA_{1c}≤6,5% eftir 52 vikur í samanburði við sjúklinga sem fengu glimepíríð (37,6% fyrir 1,8 mg og 28,0% fyrir 1,2 mg samanborið við 16,2% fyrir samanburðarlyf).

Liraglúttíð í samsettri meðferð með metformíni, glimepíríði, metformíni og rósíglítazóni eða SGLT2i ±metformín, leiddi til þess að tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga náði HbA_{1c}≤6,5% á 26 vikum í samanburði við sjúklinga sem fengu þessi lyf ein og sér.

- Fastandi glúkósi í plasma
Meðferð með liraglúttíði einu sér og í samsettri meðferð með einu eða tveimur sykursýkilyfjum til inntöku leiddi til lækkunar á fastandi glúkósa í plasma um 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmól/l). Lækkunin kom fram á fyrstu tveimur vikum meðferðarinnar.

- Glúkósi eftir máltíðir
Liraglúttíð lækkaði glúkósa eftir máltíð, fyrir allar þrjár máltíðir dagsins um 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmól/l).

- Starfsemi betafrumna
Klínískar rannsóknir á liraglúttíði benda til bættrar starfsemi betafrumna, en það er byggt á notkun aðferða eins og mati á jafnvægislíkani fyrir starfsemi betafrumna (HOMA-B) og hlutfalls milli forinsúlíns og insúlíns. Sýnt var fram á aukna seytrun insúlíns í fyrsta og öðrum fasa eftir 52 vikna meðferð með liraglúttíði hjá undirhópi sjúklinga með sykursýki af tegund 2 (n=29).

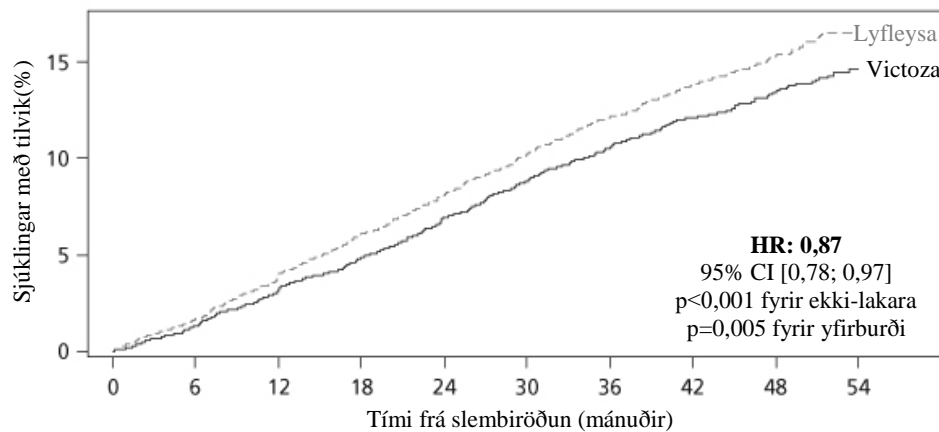
- Líkamsþyngd
Meðferð með liraglúttíði í samsettri meðferð með metformíni, metformíni ásamt glimepíríði, metformíni ásamt rósíglítazóni eða SGLT2i ± metformín fylgdi viðvarandi þyngdartap sem var á bilinu 0,86 kg til 2,62 kg, borið saman við lyfleysu. Þyngdartap var meira eftir því sem líkamsþyngdarstuðull (BMI) í upphafi rannsóknar var hærri.

- Mat á hjarta- og æðastarfsemi
Í eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis) á alvarlegum aukaverkunum tengdum hjarta og æðum (dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, blóðþurrð í hjarta, heillaslag) úr öllum meðallöngum og langtíma II. og III. stigs rannsóknum (stóðu yfir í 26 til allt að 100 vikur) með 5.607 sjúklingum (3.651 sem fékk liraglúttíð), kom ekki fram aukin hætta á hjarta- og æðatilvikum (tíðnihlutfall 0,75 (95% CI 0,35; 1,63) fyrir liraglúttíð samanborið við öll samanburðarlyfin.

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) rannsóknin var fjölsetra, tvíblind klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var 9.340 sjúklingum slembiraðað og fengu annaðhvort liraglútíð (4.668) eða lyfleysu (4.672), hvort tveggja var viðbót við hefðbundna meðferð við HbA_{1c} og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Meginniðurstöður eða ástand sjúklinga í lok rannsóknarinnar lá fyrir hjá 99,7% þeirra sem fengu liraglútíð og 99,6% þeirra sem fengu lyfleysu. Rannsóknartímabilið var minnst 3,5 ár og mest 5 ár. Rannsóknin tók til þátttakenda ≥65 ára (n=4.329) og ≥75 ára (n=836) og sjúklinga með vægt skerta (n=3.907), meðalskerta (n=1.934) eða verulega skerta (n=224) nýrnastarfsemi. Meðalaldur var 64 ár og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,5 kg/m². Meðaltímabil sykursýki var 12,8 ár.

Aðalendapunktur var tíminn frá slembiröðun og þar til alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar kom fram (MACE): dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða. Liraglútíð var betra í að fyrirbyggja MACE en lyfleysa (mynd 1). Áætlað áhættuhlutfall var ávallt undir 1 fyrir alla 3 MACE þættina.

Liraglútíð dró einnig verulega úr hættu á viðbótarþáttum við MACE (aðalþættir MACE, hvíkul hjartaöng sem leiðir til sjúkrahúsinnlagnar, kransæðahjáveituaðgerð eða sjúkrahúsinnlagn vegna hjartabilunar) og öðrum aukaendapunktum (mynd 2).

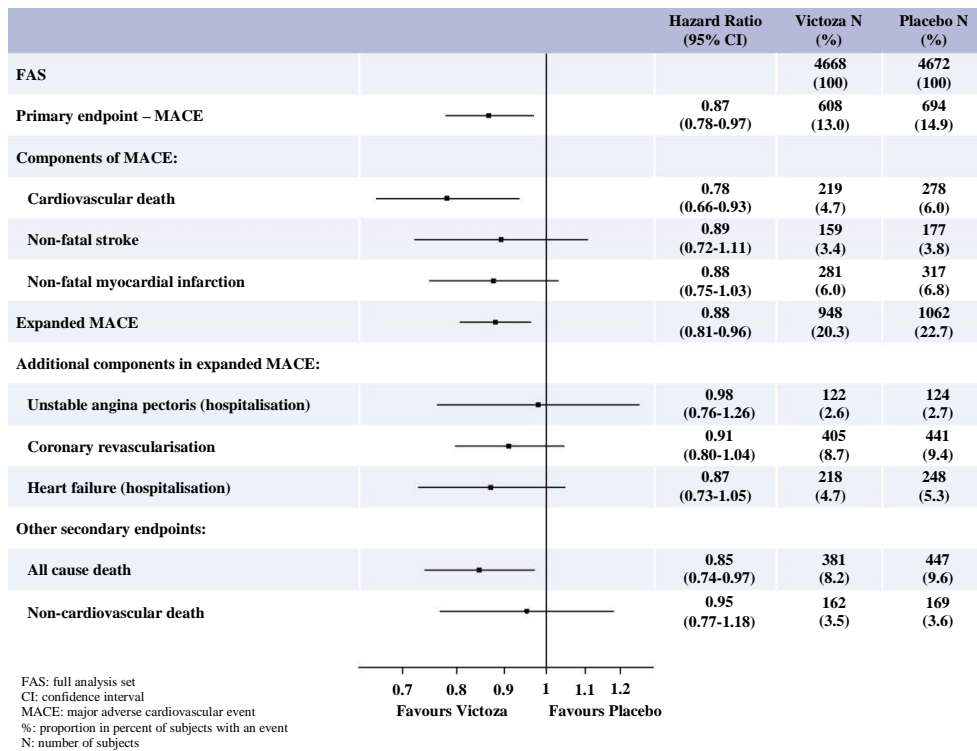


Sjúklingar í hættu:

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

FAS: full analysis set.

Mynd 1: Kaplan Meier graf yfir tíma fram að fyrsta MACE – Heildarþýði



Mynd 2: Forest graf á greiningu á einstökum hjarta- og æðatilvikum - Heildarþýði

Marktæk og viðvarandi lækun á HbA_{1c} miðað við upphafsgildi fram að mánuði 36 kom fram með liraglú tíði miðað við lyfleysu, til viðbótar við hefðbundna meðferð (-1,16% miðað við -0,77%; áætlaður meðferðarmunur -0,40% [-0,45; -0,34]). Nauðsyn þess að efla meðferðina með insúlíni minnkaði um 48% fyrir liraglú tíð miðað við lyfleysu hjá sjúklingum sem við upphaf rannsóknarinnar höfðu ekki áður fengið insúlín (insulin-naive) (áhættuhlutfall 0,52 [0,48; 0,57]).

- Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni
 Í IIIa. stigs rannsóknunum minnkaði slagbilsþrýstingur um að meðaltali 2,3 til 6,7 mmHg miðað við upphafsgildi fyrir tilstuðlan liraglú tíðs og miðað við virkan samanburð var lækunin 1,9 til 4,5 mmHg.

Meðalaukning á hjartsláttartíðni sem kom fram með liraglú tíði var 2 til 3 slög á mínútu miðað við upphafsgildi í langtíma klínískum rannsóknum þ. á m. LEADER. Í LEADER rannsókninni komu engin klínísk langtímaáhrif vegna aukinnar hjartsláttartíðni fram sem skapa hættu á hjarta- og æðasjúkómum.

- Mat á smáæðum
 Í LEADER rannsókninni leiddu aukaverkanir á smáæðar til nýrnakvilla og sjónukvilla. Í greiningu á tíma fram að fyrsta smáæðatilvikinu fyrir liraglú tíð miðað við lyfleysu var áhættuhlutfall 0,84 [0,73; 0,97]. Áhættuhlutfall fyrir liraglú tíð miðað við lyfleysu var 0,78 [0,67, 0,92] fyrir tíma fram að fyrsta tilviki nýrnakvilla og 1,15 [0,87, 1,52] fyrir tíma fram að fyrst tilviki sjónukvilla.

- Ónæmismyndun
 Í samræmi við hugsanlega ónæmismyndandi eiginleika prótín- og peptíðlyfja geta sjúklingar myndað mótefni gegn liraglú tíði eftir meðferð með liraglú tíði. Að meðaltali mynduðu 8,6% sjúklinga mótefni. Virkni liraglú tíðs hefur ekki minnkað í tengslum við mótefnamyndun.

Börn

Í tvíblindri rannsókn þar sem öryggi og verkun Victoza 1,8 mg voru borin saman við lyfleysu sem viðbót við metformín ± insúlín hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2, sýndi Victoza yfirburði gagnvart lyfleysu m.t.t. lækunar á HbA_{1c} eftir 26 vikur (-1,06, [-1,65, 0,46]). Meðferðarmunur á HbA_{1c} var 1,3% eftir 26 vikur til viðbótar í opinni framlengingu, sem staðfestir viðvarandi blóðsykurstjórnun Victoza.

Verkun og öryggi Victoza var sambærilegt við það sem sést hjá fullorðnum sem fá Victoza. Byggt á fullnægjandi blóðsykurstjórnun eða þoli héldu 30% þátttakenda í rannsókninni áfram á skammtinum 0,6 mg, hjá 17% var skammturinn aukinn í 1,2 mg og hjá 53% var skammturinn aukinn í 1,8 mg.

Aðrar klínískar upplýsingar

Í opinni rannsókn þar sem borin voru saman verkun og öryggi liraglútíðs (1,2 mg og 1,8 mg) og sitagliptins (DPP-4 hemill, 100 mg) hjá sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn með metformíni (meðal HbA_{1c} 8,5%), hafði liraglútíð, í báðum skammtastærðum, tölfræðilega marktæka yfirburði yfir sitagliptin meðferð hvað varðar lækkun á HbA_{1c} eftir 26 vikur (-1,24%, -1,50% á móti -0,90%, p<0,0001). Líkamsþyngd lækkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu liraglútíð samanborið við sjúklinga sem fengu sitagliptin (-2,9 kg og -3,4 kg á móti -1,0 kg, p<0,0001). Skammvinn ógleði kom fram hjá hærri hlutfalli sjúklinga sem fengu liraglútíð samanborið við þá sem fengu sitagliptin (20,8% og 27,1% fyrir liraglútíð á móti 4,6% fyrir sitagliptin). Lækkun á HbA_{1c} og yfirburðir samanborið við sitagliptin sem sáust eftir 26 vikur á liraglútíð meðferð (1,2 mg og 1,8 mg) héldust fram yfir 52. viku meðferðar (-1,29% og -1,51% á móti -0,88%, p<0,0001). Með því að skipta úr sitagliptin meðferð yfir á liraglútíð eftir 52 vikna meðferð, lækkaði HbA_{1c} enn frekar og tölfræðilega marktækt (-0,24% og -0,45%, 95% CI: -0,41 til -0,07 og -0,67 til -0,23) á 78. viku, en formlegur viðmiðunarhópur var ekki til staðar.

Í opinni rannsókn þar sem borin var saman verkun og öryggi liraglútíðs 1,8 mg einu sinni á sólarhring og exenatid 10 míkrogr tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn með metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi (meðal HbA_{1c} 8,3%), hafði liraglútíð tölfræðilega yfirburði yfir exenatid hvað varðar lækkun á HbA_{1c} eftir 26 vikur (-1,12% á móti -0,79%; áætlaður munur á meðferðum: -0,33; 95% CI: -0,47 til -0,18). Hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu liraglútíð fór HbA_{1c} undir 7% samanborið við exenatid (54,2% á móti 43,4%, p=0,0015). Á báðum meðferðum lækkaði líkamsþyngd að meðaltali um u.þ.b. 3 kg. Enn frekari og tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 til -0,24) á 40. viku þegar sjúklingar skiptu úr exenatidi yfir í liraglútíð eftir 26 vikna meðferð, en formlegur viðmiðunarhópur var ekki fyrir hendi. Á þessum 26 vikum áttu sér stað 12 alvarleg tilvik hjá 235 sjúklingum (5,1%) sem fengu liraglútíð, en 6 alvarleg tilvik hjá 232 sjúklingum (2,6%) sem fengu exenatid. Ekkert samræmi var milli hópanna m.t.t. dreifingar aukaverkana á líffæraflokka.

Í opinni rannsókn þar sem borin var saman verkun og öryggi liraglútíðs 1,8 mg einu sinni á sólarhring við lixisenatid 20 míkrogr hjá 404 sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn með metformíni (meðal HbA_{1c} 8,4%), hafði liraglútíð yfirburði yfir lixisenatid hvað varðar lækkun á HbA_{1c} eftir 26 vikna meðferð (-1,83% á móti -1,21%, p<0,0001). Hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu liraglútíð fór HbA_{1c} undir 7% samanborið við lixisenatid (74,2% á móti 45,5%, p<0,0001), sem og HbA_{1c} markgildið 6,5% eða lægra (54,6% á móti 26,2%, p<0,0001). Þyngdartap kom fram á báðum meðferðum (-4,3 kg með liraglútíði og -3,7 kg með lixisenatidi). Oftar var greint frá aukaverkunum tengdum meltingarfærum hjá þeim sem fengu liraglútíð (43,6% á móti 37,1%).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Liraglútíð frásogast hægt eftir gjöf undir húð, hámarksstyrkur næst 8-12 klst. eftir lyfjagjöf. Áætluð hámarksþéttni liraglútíðs var 9,4 nmól/l (meðallíkamsþyngd um það bil 73 kg) eftir einn 0,6 mg skammt af liraglútíði sem var gefinn undir húð. Við 1,8 mg af liraglútíði var þéttni liraglútíðs við jafnvægi (AUC_{v/24}) að meðaltali u.þ.b. 34 nmól/l (meðallíkamsþyngd um það bil 76 kg). Útsetning fyrir liraglútíði minnkar með aukinni líkamsþyngd. Útsetning fyrir liraglútíði jókst í réttu hlutfalli við skammta. Innri breytistuðull AUC liraglútíðs eftir gjöf eins skammts var 11%. Heildaraðgengi liraglútíðs eftir gjöf undir húð er um það bil 55%.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál eftir gjöf undir húð er 11–17 l. Meðaldreifingarrúmmál liraglútíðs eftir gjöf í bláæð er 0,07 l/kg. Liraglútíð er að mestu leyti bundið plasmaprótnum (>98%).

Umbrot

Pegar heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af geislamerktu [³H]-liraglútíði var aðalþátturinn í plasma eftir 24 klst. óbreytt liraglútíð. Tvö minniháttar umbrotsefni greindust í plasma ($\leq 9\%$ og $\leq 5\%$ af heildarútsetningu fyrir geislavirkni í plasma). Liraglútíð umbrotnar á svipaðan hátt og stærri prótín án þess að neitt sérstakt líffæri hafi verið tengt megninu af brotthvarfinu.

Brotthvarf

Eftir gjöf [³H]-liraglútíðkammts greindist ekkert óbreytt liraglútíð í þvagi eða saur. Einungis lítill hluti af geislavirka skammtinum skildist út sem liraglútíðtengd umbrotsefni í þvagi eða saur (6% og 5%, í hvoru tilviki fyrir sig). Geislavirkur útskilnaður í þvagi og saur átti sér að mestu leyti stað fyrstu 6–8 dagana og um var að ræða þrjú minni háttar umbrotsefni í hvoru tilviki fyrir sig.

Meðalúthreinsun eftir gjöf staks skammts af liraglútíði undir húð er um það bil 1,2 l/klst. með endanlegan helmingunartíma útskilnaðar um það bil 13 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Aldur hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs samkvæmt niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknar sem var gerð á heilbrigðum einstaklingum og greiningu á lyfjahvörfum sjúklingahópa (18 til 80 ára).

Kyn

Kyn hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs samkvæmt niðurstöðum greiningar á lyfjahvörfum hópa karlkyns og kvenkyns sjúklinga og rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum.

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sjúklinga af hvítum, svörtum, asískum og rómönskum-amerískum kynþætti.

Offita

Greining á lyfjahvörfum einstakra hópa bendir til þess að líkamsþyngdarstuðull (BMI) hafi engin marktæk áhrif á lyfjahvörf liraglútíðs.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf liraglútíðs voru metin hjá sjúklingum með mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi í rannsókn á gjöf staks skammts. Útsetning fyrir liraglútíði minnkaði um 13–23% hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Útsetning var töluvert minni (44%) hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi >9).

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir liraglútíði var minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir liraglútíði lækkaði um 33%, 14%, 27% og 26% hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun 50–80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun 30–50 ml/mín.) og verulega (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf fyrir himnuskilun, talið í sömu röð.

Einnig var útsetning fyrir liraglúttíði 26% minni hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30–59 ml/mín., sjá kafla 5.1) í 26-vikna klínískri rannsókn þegar niðurstöður voru bornar saman við aðra rannsókn með sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Lyfjahlvörf voru metin í klínískum rannsóknum hjá börnum með sykursýki af tegund 2 10 ára og eldri. Útsetning fyrir liraglúttíði hjá unglingum og börnum var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem stóðu í 2 ár fundust C-frumuæxli sem ekki voru banvæn í rottum og músum. Hjá rottum var ekki unnt að greina þéttni þar sem engar aukaverkanir voru til staðar (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)). Æxlin fundust ekki í öpum sem voru meðhöndlaðir í 20 mánuði. Þessi áhrif á nagdýr eru af völdum ferlis sem miðlað er af sértækum GLP-1 viðtaka sem hefur ekki eiturverkanir á erfðaeefni sem nagdýr eru sérstaklega viðkvæm fyrir. Líklega hefur þetta litla þýðingu fyrir menn, en þó er ekki hægt að útiloka alveg að þetta skipti máli. Önnur meðferðartengd æxli hafa ekki fundist.

Dýrarannsóknir gáfu ekki til kynna bein skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi en af hæsta skammti varð aukning á fósturvísisdauða. Gjöf Victoza um miðbik meðgöngutímans dró úr líkamsþyngd móður og vexti fósturs, með vafasömum áhrifum á rifbein hjá rottum og breytingum á beinagrind hjá kaninum. Útsetning fyrir Victoza dró úr vexti nýgotinna rottunga og hélt áfram eftir að þeir hættu á spena hjá hópnum sem fékk stærri skammta. Ekki er vitað hvort vaxtarskerðing unga er af völdum minni mjólkurneyslu hjá ungunum vegna beinna áhrifa frá GLP-1 eða vegna minni mjólkurmyndunar móður vegna neyslu færri hitaeininga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dínatríumfosfatdihýdrat
Própýlenglýkól
Fenól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Efni sem blandað er saman við Victoza geta valdið niðurbroti liraglúttíðs. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Eftir fyrstu notkun: 1 mánuður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið ekki nálægt frystihólfinu.

Eftir fyrstu notkun: Geymið við lægri hita en 30°C eða geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Hafið hettuna á lyfjapennanum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rörlykja (gler af tegund 1) með stimpli (brómóbútýl) og lagskiptri gúmmíþynnu (brómóbútýl/pólýísópren) í fjölskammta, einnota, áfylltum lyfjapenna úr pólýólefíni og pólýasetali.

Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn, gefur 30 skammta sem eru 0,6 mg, 15 skammta sem eru 1,2 mg eða 10 skammta sem eru 1,8 mg.

Pakkningastærðir eru 1, 2, 3, 5 eða 10 áfylltir lyfjapennar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Victoza á ekki að nota ef það er ekki tært og litlaust eða nær litlaust. Ekki má nota Victoza sem hefur frosið.

Victoza má gefa inn með nálum sem eru allt að 8 mm á lengd og niður í 32G á þykkt. Lyfjapenninn er hannaður til notkunar með einnota NovoFine eða NovoTwist nálum. Nálar fylgja ekki með.

Ráðleggja á sjúklingi að farga nálinni í samræmi við gildandi reglur eftir hverja inndælingu og geyma lyfjapennann án nálar. Það kemur í veg fyrir mengun, sýkingu og leka. Það tryggir einnig nákvæma skammta.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/529/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. júní 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. apríl 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐLEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Victoza 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
liraglútið

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 6 mg af liraglútiði. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglútiði.

3. HJÁLPAEFNI

Dínatríumfosfatdihýdrat, própýlenglýkól, fenól, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 penni
2 pennar
3 pennar
5 pennar
10 pennar

Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn, sem gefur 30 skammta með 0,6 mg, 15 skammta með 1,2 mg eða 10 skammta með 1,8 mg.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

Victoza lyfjapenni er hannaður til notkunar með einnota NovoFine eða NovoTwist nálum.
Nálar fylgja ekki með.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið lyfjapennann ekki með nál á.
Á aðeins að nota af einum og sama einstaklingi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið lyfjapennanum 1 mánuði eftir fyrstu notkun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu notkun skal geyma lyfjapennann við lægri hita en 30°C eða í kæli. Má ekki frjósa.

Hafið hettuna á til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Victoza

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Victoza 6 mg/ml stungulyf
liraglútfíð
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAÐ

Novo Nordisk A/S

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Victoza 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna liraglú tíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Victoza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Victoza
3. Hvernig nota á Victoza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Victoza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Victoza og við hverju það er notað

Victoza inniheldur virka efnið liraglú tíð. Það hjálpar líkamanum að minnka magn blóðsykurs, eingöngu þegar blóðsykurinn er of hár. Það hægir líka á flutningi fæðu í gegnum magann og getur átt þátt í að koma í veg fyrir hjartasjúkdóma.

Victoza er notað eitt og sér ef hreyfing og mataræði eingöngu nægja ekki til að stjórna blóðsykrinum, og þú getur ekki notað metformín (annað sykursýkilyf).

Victoza er notað með öðrum sykursýkilyfjum þegar þau nægja ekki til að stjórna blóðsykrinum. Þetta geta verið:

- sykursýkilyf til inntöku (t.d. metformín, píóglítazón, súlfónýlúrealyf), SGLT2i (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) og/eða insúlín.

2. Áður en byrjað er að nota Victoza

Ekki má nota Victoza

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir liraglú tíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum:

- áður en Victoza er notað.
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Ekki á að nota lyfið við sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín) eða ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem lýsir sér með háum blóðsykri og auknum öndunarferfiðleikum). Lyfið er ekki insúlín og á því ekki að nota það í staðinn fyrir insúlín.

Notkun Victoza er ekki ráðlögð ef þú ert í blóðskilun.

Notkun Victoza er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Notkun Victoza er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarlega hjartabilun.

Ekki er mælt með notkun lyfsins ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm í maga eða meltingarvegi sem veldur seinkaðri magatæmingu (kallað þarmalömun) eða ert með garnabólgu sjúkdóm.

Ef þú færð einkenni bráðrar brisbólgu, eins og viðvarandi mikla magaverki, ættir þú að ráðfæra þig strax við lækni (sjá kafla 4).

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm, þ.m.t. hnúða á skjaldkirtlinum og stækkaðan skjaldkirtil.

Þegar meðferð með Victoza er hafin geturðu í sumum tilfellum fundið fyrir vökvatapi/vökvaskorti, t.d. ef um uppköst, ógleði eða niðurgang er að ræða. Mikilvægt er að drekka nægan vökva til að forðast vökvaskort. Hafðu samband við lækinn ef þú ert með spurningar eða áhyggjur.

Börn og unglingar

Nota má Victoza hjá unglimum og börnum 10 ára og eldri. Engin gögn eru fyrirliggjandi hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Victoza

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing sérstaklega vita um önnur lyf sem innihalda einhver af eftirfarandi virkum efnum:

- Súlónýlúrealyf (svo sem glimepíríð eða glíbenklamíð) eða insúlín. Þú getur fengið of lágan blóðsykur ef Victoza er notað ásamt súlónýlúrealyfi eða insúlíni, þar sem súlónýlúrealyf og insúlín auka hættuna á of lágum blóðsykri. Þegar þú byrjar að nota þessi lyf saman gæti lækinn sagt þér að minnka skammt súlónýlúrealyfsins eða insúlíns. Sjá kafla 4 um viðvörunareinkenni um of lágan blóðsykur. Ef þú tekur einnig súlónýlúrealyf (svo sem glimepíríð eða glíbenklamíð) eða insúlín gæti lækinn beðið þig um að mæla blóðsykurinn. Það hjálpar læknum að ákvarða hvort breyta þurfi skammtinum af súlónýlúrealyfinu eða insúlíninu.
- Ef þú notar insúlín, lækinn mun útskýra fyrir þér hvernig þú átt að minnka insúlínskammtinn og ráðleggur þér að fylgjast með blóðsykrinum oft, til að forðast blóðsykurshækkun (hátt gildi blóðsykurs) og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem verður þegar líkaminn getur ekki brotið niður glúkósa vegna skorts á insúlíni).
- Warfarín eða önnur segavarnarlyf til inntöku. Gæti þurft tíðari blóðprufur sem meta storknunarhæfni blóðsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð, telur að þú sért þunguð eða ráðgerir að verða þunguð. Ekki má nota Victoza á meðgöngu þar sem ekki er vitað hvort það hefur skaðleg áhrif á ófætt barn.

Ekki er vitað hvort Victoza skilst út í brjóstamjólki, því skal ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall) getur dregið úr einbeitingarhæfni. Forðastu akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir einkennum blóðsykursfalls. Sjá kafla 4 um viðvörunareinkenni um of lágan blóðsykur. Ræddu við lækinn um frekari upplýsingar varðandi þetta.

Mikilvægar upplýsingar um sum innihaldsefni Victoza

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti. Þetta þýðir að það er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Victoza

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

- Upphafsskammtur er 0,6 mg einu sinni á sólarhring, í að minnsta kosti eina viku.
- Lækurinn mun leiðbeina þér um hvenær á að auka skammtinn í 1,2 mg einu sinni á sólarhring.
- Lækurinn gæti ráðlagt þér að auka skammtinn enn frekar í 1,8 mg einu sinni á sólarhring, ef ekki er hægt að stjórna blóðsykrinum á fullnægjandi hátt með 1,2 mg skammti.

Ekki breyta skammtinum nema lækurinn hafi ráðlagt þér það.

Victoza er gefið með inndælingu undir húð. Ekki dæla lyfinu í æð eða í vöðva. Bestu staðirnir til inndælingar eru framan á lærum, framan á mitti (á kvið) og á upphandlegg.

Inndælingu má gefa hvenær sem er dagsins, óháð máltíðum. Hins vegar er mælt með því að gefa Victoza á u.þ.b. sama tíma dagsins þegar búið er að finna hentugasta tíma dagsins til inndælingarinnar.

Áður en lyfjapenninn er notaður í fyrsta sinn mun lækurinn eða hjúkrunarfræðingur leiðbeina þér um notkun hans.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar má finna á bakhlið fylgiseðilsins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Victoza en mælt er fyrir um hafðu þá samband við lækni án tafar.

Mögulega þarftu á lækni meðferð að halda. Þú gætir fundið fyrir ógleði, kastað upp, fengið niðurgang eða blóðsykursfall. Sjá upplýsingar um viðvörunareinkenni blóðsykursfalls í kafla 4.

Ef gleymist að nota Victoza

Ef þú gleymir skammti skaltu nota Victoza um leið og þú manst eftir því.

Ef hins vegar meira en 12 klst. eru liðnar frá því að þú áttir að nota Victoza, áttu að sleppa skammtinum sem gleymdist. Notaðu síðan næsta skammt á venjubundinn hátt daginn eftir.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Victoza

Ekki skal hætta að nota Victoza án þess að ráðfæra sig við lækni. Ef notkun þess er hætt getur blóðsykurinn aukist.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blóðsykursfall (lágur blóðsykur). Viðvörunareinkenni um lágan blóðsykur geta birst skyndilega og geta meðal annars verið: kaldur sviti, köld og fól húð, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, ógleði, mikil svengdartilfinning, breytingar á sjón, syfja, þróttleysi, taugaóstyrkur, kvíði, rugl, einbeitingarörðugleikar, skjálfti. Lækurinn segir þér hvernig á að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig skal bregðast við þessum viðvörunareinkennum. Líklegra er að þetta gerist ef þú ert einnig að taka súlfónýlúrealyf eða insúlín. Lækurinn gæti minnkað skammta þessara lyfja áður en þú byrjar að nota Victoza.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð) með viðbótareinkennum eins og öndunarerfiðleikum, þrota í hálsi og andliti, hröðum hjartslætti, o.s.frv. Leitaðu strax læknishjálpar og upplýstu lækinn eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir þessum einkennum.
- Garnastífla. Alvarleg gerð hægðatregðu með viðbótareinkennum eins og magaverk, uppþembu, uppköstum o.s.frv.

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- Tilvik brisbólgu. Brisbólga getur verið alvarlegur, hugsanlega lífshættulegur sjúkdómur. Hættu að nota Victoza og hafðu samstundis samband við lækinn ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:
Verulegur og viðvarandi kviðverkur (magasvæði) sem getur dreifst yfir í bakið, og ógleði og uppköst, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brisbólgu).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ógleði. Hún hverfur yfirleitt með tímanum.
- Niðurgangur. Hann hættir yfirleitt með tímanum.

Algengar

- Uppköst

Við upphaf meðferðar með Victoza getur stundum komið fram vökvatap/ofþornun, t.d. ef um er að ræða uppköst, ógleði og niðurgang. Mikilvægt er að forðast ofþornun með því að drekka nægan vökva.

- Höfuðverkur
- Meltingartruflanir
- Magabólga. Einkennin eru magaverkur, ógleði og uppköst.
- Bakflæðissjúkdómur (GORD). Einkenni eru meðal annars brjóstsviði.
- Kviðverkir eða þaninn kviður
- Óþægindi í kviðarholi
- Hægðatregða
- Vindgangur
- Minnkuð matarlyst
- Berkjubólga
- Kvef
- Sundl
- Hraðari púls
- Þreyta
- Tannverkur
- Viðbrögð á stungustað (svo sem mar, verkur, erting, kláði og útbrot)
- Hækkun brisensíma (t.d. lípasa og amýlasa).

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Ofnæmisviðbrögð eins og t.d. kláði og ofsakláði (tegund útbrot).
- Vökvaskortur, stundum með skertri nýrnastarfsemi.
- Lasleiki (vanlíðan)
- Gallsteinar
- Bólgin gallblaðra
- Truflun á bragðskyni
- Seinkuð magatæming.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Victoza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða lyfjapennans og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir notkun:

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa. Geymið fjarri frystihólfinu.

Við notkun:

Lyfjapennann má geyma í allt að 1 mánuð við lægri hita en 30°C eða í kæli (2°C–8°C), fjarri frystihólfinu. Má ekki frjósa.

Hafið hettuna á lyfjapennanum þegar hann er ekki í notkun, til varnar gegn ljósi.

Ekki nota lyfið ef lausnin er ekki tær og litlaus eða nær litlaus.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Victoza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er liraglúttíð. 1 ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 6 mg af liraglúttíði. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglúttíði.
- Önnur innihaldsefni eru dínatríumfosfatdihýdrat, própýlenglýkól, fenól og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Victoza og pakkningastærðir

Victoza er afgreitt sem tært og litlaust eða nær litlaust stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna. Hver lyfjapenni inniheldur 3 ml af lausn, gefur 30 skammta með 0,6 mg, 15 skammta með 1,2 mg eða 10 skammta með 1,8 mg.

Victoza er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 2, 3, 5 eða 10 lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Nálar fylgja ekki með.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

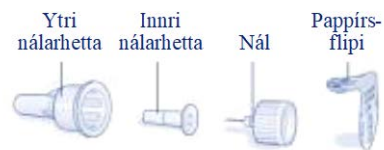
LEIÐBEININGAR UM NOTKUN VICTOZA LYFJAPENNANS

Lesið þessar leiðbeiningar nákvæmlega yfir áður en lyfjapenninn er notaður.

Í lyfjapennanum eru 18 mg af liraglú tíði. Hægt er að velja á milli 0,6 mg, 1,2 mg og 1,8 mg skammta.

Lyfjapenninn er hannaður til notkunar með NovoFine og NovoTwist einnota nálum, allt að 8 mm löngum og niður í 32G á þykkt.

Nál (dæmi)



Victoza penni



Undirbúningur lyfjapennans

Athugaðu nafnið og litaða merkimiðann á pennanum til að fullvissa þig um að hann innihaldi liraglú tíð. Notkun á röngu lyfi getur valdið verulegum skaða.

Togaðu pennahettuna af.



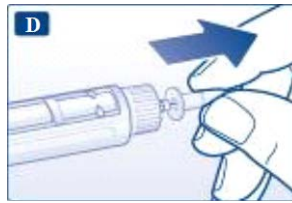
Fjarlægðu pappírflípann af nýrri einnota nál. Skrúfaðu nálina beint og þéttingsfast á lyfjapennann.



Togaðu ytri nálarhettuna af og geymdu hana þar til síðar.



Togaðu innri nálarhettuna af og fleygðu henni.



⚠ Ávallt skal nota nýja nál við hverja inndælingu. Þetta dregur úr hættu á mengun, sýkingu, leka liraglú tíðs, stíflu í nálum og ónákvæmri skömmtnun.

⚠ Gættu þess að beygja hvorki né skemma nálina.

⚠ Aldrei skal reyna að setja innri nálarhettuna aftur á nálina. Þú gætir stungið þig á nálinni.

Umhirða lyfjapennans

- Ekki reyna að laga lyfjapennann eða taka hann í sundur.
- Haltu lyfjapennanum frá ryki, óhreinindum og hvers konar vökva.
- Þrífðu lyfjapennann með klút vættum í mildu hreinsiefni.
- Ekki reyna að skola, bleyta né smyrja lyfjapennann – slíkt getur skaðað hann.

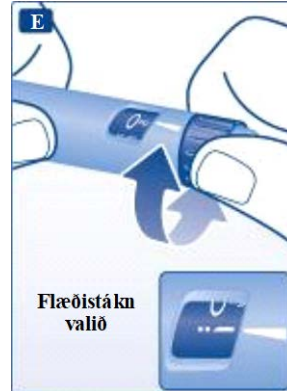
⚠ Mikilvægar upplýsingar

- Ekki deila pennanum eða nálum með öðrum.
- Geymdu lyfjapennann þar sem enginn annar nær til hans, sérstaklega ekki börn.

Fyrir hvern nýjan lyfjapenna skal aðgæta flæðið

Athugaðu flæðið áður en þú notar nýjan lyfjapenna. Ef lyfjapenninn er þegar í notkun, er vísað í ”Skammtur valinn” í skrefi H.

Snúðu skammtamælinum þar til flæðistákninn er í beinni línu við vísinn.



Haltu lyfjapennanum þannig að nálin vísi upp. Sláðu létt á rörlykjuna með fingri nokkrum sinnum til að loftbólur, ef einhverjar eru, safnist fyrir efst í rörlykjunni.



Láttu nálina áfram vísa upp og ýttu á skammtatakkann þar til 0 mg er í beinni línu við vísinn.

Dropi af liraglútíði á að birtast á nálaroddinum. Endurtaktu skref E til G allt að fjórum sinnum ef enginn dropi birtist.

Ef enn enginn dropi af liraglútíði birtist, skiptu þá um nál og endurtaktu skref E til G einu sinni til viðbótar.

Ekki nota lyfjapennann ef dropi af liraglútíði hefur enn ekki birst. Þetta gefur til kynna að lyfjapenninn sé ónýtur og nota verður nýjan.



- ⚠ Ef lyfjapenninn dettur á hart yfirborð eða grunur leikur á að hann sé ónýtur skal ávallt setja á hann nýja einnota nál og aðgæta flæðið fyrir inndælingu.

Skammtur valinn

Gakktu ávallt úr skugga um að vísirinn sé í beinni línu við 0 mg.

Snúðu skammtamælinum þar til skammturinn sem óskað er eftir er í beinni línu við vísinn (0,6 mg, 1,2 mg eða 1,8 mg).

Ef rangur skammtur er valinn fyrir slysi er honum einfaldlega breytt með því að snúa skammtamælinum rangsælis eða réttisælis þar til réttur skammtur er í línu við vísinn.

Gætið þess að ýta ekki á skammtatakann þegar skammtamælinum er snúið rangsælis, þar sem liraglútið getur sprautast út.

Ef skammtamælirinn staðnæmist áður en skammturinn sem óskað er eftir er í beinni línu við vísinn er ekki nægilega mikið af liraglútiði eftir fyrir fullan skammt. Þá má gera annað af tvennu:

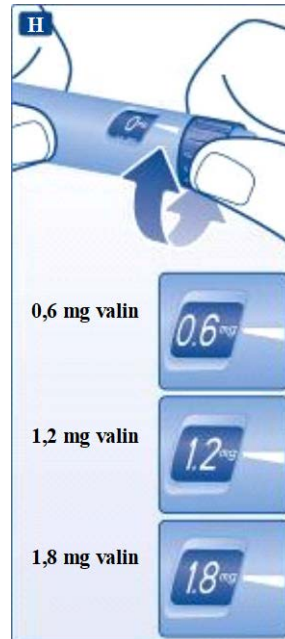
Skiptu skammtinum í tvær inndælingar:

Snúðu skammtamælinum í hvora áttina sem er þar til 0,6 mg eða 1,2 mg er í beinni línu við vísinn. Dældu skammtinum inn. Undirbúðu nýjan lyfjapenna til inndælingar og dældu inn þeim fjölda mg sem vantar upp á til að ljúka við skammtinn.




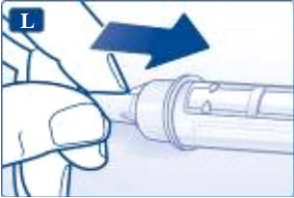
Einungis má skipta skammtinum milli núverandi lyfjapenna og nýs lyfjapenna ef heilbrigðisstarfsmaður hefur þjálfað þig eða ráðlagt þér um hvernig slíkt skal fara fram. Nota skal reiknivél til að ákvarða skammtana. Ef skammtinum er ekki skipt rétt getur þú gefið þér of mikið eða of lítið af liraglútiði.

Dældu inn öllum skammtinum með nýjum lyfjapenna:

Ef skammtamælirinn staðnæmist áður en 0,6 mg eru í beinni línu við örina, undirbúðu þá nýjan lyfjapenna og dældu inn öllum skammtinum með nýja lyfjapennanum.



- ⚠ Ekki reyna að velja aðra skammta en 0,6 mg, 1,2 mg eða 1,8 mg. Númerin á skjánum verða að vera fullkomlega í beinni línu við vísinn til að tryggja að þú fái réttan skammt. Það smellur í skammtamælinum þegar honum er snúið. Ekki nota smellina til að velja skammtinn. Ekki nota afgangsskammtakvarðann á hylkinu sem viðmið til að mæla magn liraglútiðs til inndælingar – hann er ekki nægilega nákvæmur.

<p>Skammti dælt inn</p> <p>Stingdu nálinni í húðina. Notaðu inndælingaraðferðina sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa sýnt þér. Fylgdu síðan leiðbeiningunum hér að neðan:</p> <p>Dældu inn skammtinum með því að ýta á þrýstihnappinn þar til 0 mg er í beinni línu við vísinn. Gættu þess að setja ekki hina fingurna yfir gluggann eða snúa skammtamælinum meðan á inndælingu stendur. Það gæti hindrað inndælinguna.</p> <p>Haltu þrýstihnappnum inni og láttu nálina vera undir húðinni í a.m.k. 6 sekúndur. Það er gert til að tryggja að öllum skammtinum hafi verið dælt inn.</p>	
<p>Togaðu nálina út. Eftir það gæti verið dropi af liraglú tíði á nálaroddinum. Það er eðlilegt og hefur engin áhrif á skammtinn sem þú hefur fengið.</p>	
<p>Stingdu nálaroddinum í ytri nálarhettuna án þess að snerta ytri nálarhettuna.</p>	
<p>Þegar nálin er hulin, skaltu ýta ytri nálarhlífinni varlega á þar til hún er föst. Skrúfaðu síðan nálina af. Fargaðu nálinni gætilega og settu pennahettuna aftur á.</p> <p>Þegar lyfjapenninn er tómur, skaltu farga honum gætilega án nálarinnar. Vinsamlegast fargið lyfjapennanum og nálinni í samræmi við gildandi reglur.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Fjarlægjið ávallt nálina eftir hverja inndælingu, og geymið lyfjapennann án áfastrar nálar. ⚠ Það dregur úr hættu á mengun, sýkingu, leka á liraglú tíði, stífluðum nálum og ónákvæmri skömmtun. ⚠ Umönnunaraðilar verða að gæta yftrustu varúðar þegar þeir handfjatla notaðar nálar - til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysi og krossmengun. 	