

 20. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Milmiga, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen**

**0. D.SP.NR.**

33338

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Milmiga

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 6 mg liraglutid. Én fyldt pen indeholder 18 mg liraglutid i 3 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar og farveløs opløsning, fri for synlige partikler; osmolalitet=275±25 mOsm/kg, pH=8,0-8,4.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Milmiga er indiceret som et supplement til kost og motion til voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret

* som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer
* som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.

For studieresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

For at forbedre den gastrointestinale tolerance er startdosis 0,6 mg liraglutid dagligt. Efter mindst én uge skal dosis øges til 1,2 mg. Det forventes, at nogle patienter kan have gavn af en dosisøgning fra 1,2 mg til 1,8 mg, og baseret på det kliniske respons kan dosis, efter mindst én uge, øges til 1,8 mg for yderligere at forbedre den glykæmiske kontrol. Daglige doser på over 1,8 mg anbefales ikke.

Når Milmiga anvendes som supplement til et sulfonylurinstof eller insulin, skal det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin for at mindske risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4). Kombinationsbehandling med sulfonylurinstof er kun begrundet til voksne patienter.

Selv-monitorering af glucose i blodet er ikke nødvendig for at justere patientens dosis af Milmiga. Selv-monitorering af glucoseniveauet i blodet er nødvendig for at tilpasse dosis af sulfonylurinstof og insulin, især når behandlingen med Milmiga påbegyndes, og insulindosen reduceres. En gradvis reduktion af insulindosen anbefales.

Særlige populationer

*Ældre patienter (>65 år)*

Dosisjustering, baseret på alder, er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, og Milmiga anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering anbefales ikke for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Milmiga anbefales ikke til brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Dosisjustering er ikke nødvendig for unge og børn i alderen 10 år og derover. Der er ingen tilgængelig data for børn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Milmiga må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Milmiga administreres én gang dagligt på et vilkårligt tidspunkt, der er uafhængigt af måltider, og kan injiceres subkutant i abdomen, i låret eller overarmen. Injektionssted og -tidspunkt kan ændres uden dosisjustering. Det er dog at foretrække, at Milmiga injiceres på omtrent samme tidspunkt hver dag, når det bedst egnede tidspunkt er valgt. Yderligere anvisninger vedrørende administration findes i pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Liraglutid må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Liraglutid er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose er indberettet hos insulinafhængige patienter efter hurtig seponering eller dosisreduktion af insulin (se pkt. 4.2).

Der er ingen erfaring med behandling af patienter med kongestiv hjerteinsufficiens i NYHA-klasse IV (*New York Heart Association*), og liraglutid anbefales derfor ikke til disse patienter.

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom og diabetisk gastroparese. Brug af liraglutid anbefales ikke til disse patienter, da det er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, herunder kvalme, opkastning og diarré.

Akut pankreatitis

Der er observeret akut pankreatitis i forbindelse med brugen af GLP-1-receptoragonister. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal liraglutid seponeres; og hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med liraglutid ikke påbegyndes igen (se pkt. 4.8 og 5.1).

Thyroidea-relateret sygdom

Thyroidea-relaterede bivirkninger, f.eks. struma, er blevet rapporteret i kliniske studier, og særligt hos patienter med allerede eksisterende thyroidea-sygdom. Liraglutid skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Hypoglykæmi

Patienter, der får liraglutid i kombination med sulfonylurinstof eller insulin, kan have øget risiko for hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Risikoen for hypoglykæmi kan mindskes ved at reducere patientens dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Dehydrering

Hos patienter behandlet med liraglutid er tegn og symptomer på dehydrering, herunder nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt, blevet indrapporteret. Patienter, der behandles med liraglutid, skal informeres om den potentielle risiko for dehydrering i relation til bivirkninger fra mave-tarm-kanalen og tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. set er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro* har liraglutid udvist meget lavt potentiale for involvering i farmakokinetisk interaktion med andre aktive stoffer relateret til cytochrom P450 og plasmaproteinbinding.

Den mindre forsinkelse af ventrikeltømningen, som liraglutid forårsager, kan påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler. Interaktionsstudier har ikke påvist nogen klinisk relevant forsinkelse af absorptionen, og derfor er det ikke nødvendigt at justere dosis. Enkelte patienter behandlet med liraglutid rapporterede om mindst én episode af svær diarré. Diarré kan påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler.

Warfarin og andre coumarinderivater

Der er ikke udført interaktionsstudier. En klinisk relevant interaktion med aktive stoffer med lav opløselighed eller med et snævert terapeutisk indeks, såsom warfarin, kan ikke udelukkes. Ved initiering af behandling med liraglutid hos patienter i behandling med warfarin eller andre coumarinderivater anbefales hyppigere overvågning af INR (*International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for paracetamol efter én dosis på 1.000 mg. Paracetamols Cmax blev reduceret med 31 %, og medianværdien for tmax blev forsinket med op til 15 min. Dosisjustering ved samtidig brug af paracetamol er ikke nødvendig.

Atorvastatin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for atorvastatin i klinisk relevant grad efter administration af én dosis på 40 mg atorvastatin. Justering af atorvastatin-dosis er derfor ikke nødvendig ved administration sammen med liraglutid. Atorvastatins Cmax blev reduceret med 38 %, og medianværdien for tmax blev forsinket fra 1 time til 3 timer med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for griseofulvin efter administration af én dosis på 500 mg griseofulvin. Griseofulvins Cmax blev øget med 37 %, mens medianværdien for tmax var uændret. Dosisjustering for griseofulvin og andre forbindelser med lav opløselighed og høj permeabilitet er ikke nødvendig.

Digoxin

Administration af én dosis på 1 mg digoxin sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for digoxin på 16 %, og Cmax blev reduceret med 31 %. Medianværdien for tmax for digoxin blev forsinket fra 1 time til 1,5 time. Baseret på disse resultater er dosisjustering af digoxin ikke nødvendig.

Lisinopril

Administration af én dosis på 20 mg lisinopril sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for lisinopril på 15 %, og Cmax blev reduceret med 27 %. Medianværdien for tmax for lisinopril sammen med liraglutid blev forsinket fra 6 timer til 8 timer. Baseret på disse resultater er dosisjustering af lisinopril ikke nødvendig.

Oral kontraception

Liraglutid sænkede Cmax for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis 12 % og 13 % efter administration af én dosis af et oralt kontraceptionsmiddel. Tmax blev forsinket med 1,5 time med liraglutid for begge forbindelser. Der var ingen klinisk relevant virkning på den overordnede eksponering for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Det forventes derfor ikke, at kontraceptionsmidlernes virkning påvirkes ved samtidig administration med liraglutid.

Insulin

Der blev ikke observeret farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner mellem liraglutid og insulin detemir, når en enkelt dosis insulin detemir 0,5 E/kg blev administreret sammen med liraglutid 1,8 mg ved *steady state* hos patienter med type 2-diabetes.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er udelukkende blevet udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data for anvendelse af liraglutid til gravide er utilstrækkelige. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Liraglutid må ikke anvendes under graviditet, og det anbefales at anvende insulin i stedet. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller der konstateres graviditet, bør behandlingen med Milmiga seponeres.

Amning

Det vides ikke, om liraglutid udskilles i modermælken. Dyrestudier har påvist, at liraglutid og metabolitter, der er nært strukturelt beslægtede, kun i ringe omfang udskilles i modermælken. Non‑kliniske studier har påvist en behandlingsrelateret reduktion af neonatal vækst hos diende rotteunger (se pkt. 5.3). På grund af den manglende erfaring må Milmiga ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Udover et let fald i antallet af levedygtige implantationer indikerede studier hos dyr ikke nogen skadelig effekt hvad angår fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Milmiga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienterne bør rådes til at udvise forsigtighed for at undgå hypoglykæmi, mens de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, særligt hvis Milmiga anvendes i kombination med sulfonylurinstof eller insulin.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I fem store, langvarige kliniske fase 3a-studier blev over 2.500 voksne patienter behandlet med liraglutid alene eller i kombination med metformin, sulfonylurinstof (med eller uden metformin) eller metformin med rosiglitazon.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under de kliniske studier var gastrointestinale forstyrrelser: Kvalme og diarré var meget almindelige, mens opkastning, konstipation, abdominalsmerter og dyspepsi var almindelige. Disse gastrointestinale bivirkninger kan forekomme hyppigere initialt i behandlingen. Bivirkningerne mindskes som regel inden for få dages eller ugers kontinuerlig behandling. Hovedpine og nasopharyngitis var ligeledes almindelige. Hypoglykæmi var endvidere almindelig, og meget almindelig ved brug af liraglutid i kombination med sulfonylurinstof. Svær hypoglykæmi blev primært observeret ved kombination med sulfonylurinstof.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser bivirkninger, der blev rapporteret i langvarige, kontrollerede fase 3a-studier, LEADER-studiet (et langvarigt kardiovaskulært endepunktsstudie) og fra spontane (postmarketing) rapporteringer. Hyppighederne for alle hændelser er beregnet på basis af deres forekomst i kliniske fase 3a-studier.

Hyppighederne er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

**Tabel 1. Bivirkninger i langvarige, kontrollerede fase 3a-studier, det langvarige kardiovaskulære endepunktsstudie (LEADER) og spontane (postmarketing) rapporteringer**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasser** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | NasofaryngitisBronkitis |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktiske reaktioner |  |
| Metabolisme og ernæring |  | HypoglykæmiAnoreksiNedsat appetit | Dehydrering |  |  |
| Nervesystemet |  | HovedpineSvimmelhed | Dysgeusi |  |  |
| Hjerte |  | Øget hjertefrekvens |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeDiarré | OpkastningDyspepsiSmerter i øvre abdomenKonstipationGastritisFlatulensAbdominal distensionGastroøsofageal reflukssygdomAbdominalt ubehagTandpine | Forsinket ventrikeltømning | Intestinal obstruktion | Pankreatitis (herunder nekrotiserende pankreatitis) |
| Lever og galdeveje |  |  | CholelithiasisCholecystitis |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt | UrticariaPruritus |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nedsat nyrefunktionAkut nyresvigt |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | TræthedReaktioner på injektionsstedet | Utilpashed |  |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet lipase\*Forhøjet amylase\* |  |  |  |

\*Fra kontrollerede, kliniske fase 3b- og 4-studier, hvor kun disse blev målt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I et klinisk studie med liraglutid som monoterapi var de rapporterede hypoglykæmirater for liraglutid lavere end de rapporterede rater for patienter, der blev behandlet med en aktiv komparator (glimepirid). De hyppigst rapporterede bivirkninger var gastrointestinale sygdomme, infektioner og parasitære sygdomme.

*Hypoglykæmi*

De fleste bekræftede episoder af hypoglykæmi i de kliniske studier var af mindre karakter. Der blev ikke observeret episoder af alvorlig hypoglykæmi i studiet med liraglutid som monoterapi. Alvorlig hypoglykæmi er ikke almindelig og er primært observeret, når liraglutid kombineres med sulfonylurinstof (0,02 hændelser/patientår). Der blev observeret meget få episoder (0,001 hændelser/patientår) med administration af liraglutid i kombination med andre orale antidiabetika end sulfonylurinstoffer. Risikoen for hypoglykæmi er lav ved kombineret brug af basalinsulin og liraglutid (1,0 hændelser pr. patientår, se pkt. 5.1). I LEADER-studiet blev alvorlige hypoglykæmiske episoder indrapporteret mindre hyppigt med liraglutid *versus* placebo (1,0 *versus* 1,5 hændelser pr. 100 patientår; estimeret rate ratio 0,69 [0,51-0,93]) (se pkt. 5.1). For patienter behandlet med forblandet insulin ved *baseline*, og som minimum i de efterfølgende 26 uger, var forekomsten af alvorlig hypoglykæmi for både liraglutid og placebo 2,2 hændelser pr. 100 patientår.

*Gastrointestinale bivirkninger*

Ved brug af liraglutid i kombination med metformin rapporterede 20,7 % af patienterne om mindst én episode med kvalme, mens 12,6 % af patienterne rapporterede om mindst én episode med diarré. Ved brug af liraglutid i kombination med sulfonylurinstof rapporterede 9,1 % af patienterne om mindst én episode med kvalme, mens 7,9 % af patienterne rapporterede om mindst én episode med diarré. De fleste episoder var lette til moderate og forekom dosisafhængigt. Med fortsat behandling blev hyppigheden og sværhedsgraden reduceret hos de fleste patienter, der initialt havde haft kvalme.

Patienter >70 år kan få flere gastrointestinale bivirkninger ved behandling med liraglutid. Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance henholdsvis 60‑90 ml/min og 30‑59 ml/min) kan opleve flere gastrointestinale bivirkninger, når de behandles med liraglutid.

*Cholelithiasis og cholecystitis*

Der er rapporteret om få tilfælde af cholelithiasis (0,4 %) og cholecystitis (0,1 %) under langvarige, kontrollerede, kliniske fase 3a-studier med liraglutid. I LEADER-studiet var hyppigheden af cholelithiasis og cholecystitis henholdsvis 1,5 % og 1,1 % for liraglutid og 1,1 % og 0,7 % for placebo (se pkt. 5.1).

*Seponering*

Forekomsten af seponering på grund af bivirkninger var 7,8 % for patienter behandlet med liraglutid og 3,4 % for patienter behandlet med komparator i de langvarige, kontrollerede studier (26 uger eller længere). De bivirkninger, der hyppigst førte til seponering for patienter behandlet med liraglutid, var kvalme (2,8 % af patienterne) og opkastning (1,5 %).

*Reaktioner på injektionsstedet*

Der er rapporteret om reaktioner på injektionsstedet hos ca. 2 % af de patienter, der fik liraglutid i de langvarige, kontrollerede studier (26 uger eller længere). Reaktionerne var i reglen milde.

*Pankreatitis*

Der er rapporteret om få tilfælde af akut pankreatitis (<0,2 %) under de langvarige, kontrollerede, kliniske fase 3-studier med liraglutid. Pankreatitis er også blevet rapporteret ved brug efter markedsføring. I LEADER-studiet var hyppigheden af akut pankreatitis, der blev bekræftet ved ekstern ekspertvurdering, henholdsvis 0,4 % for liraglutid og 0,5 % for placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Allergiske reaktioner*

Allergiske reaktioner, herunder urticaria, udslæt og pruritus, er blevet rapporteret ved brug af liraglutid efter markedsføring.

Få tilfælde af anafylaktiske reaktioner med yderligere symptomer såsom hypotension, palpitationer, dyspnø og ødem er blevet rapporteret ved brug af liraglutid efter markedsføring. Der er rapporteret om få tilfælde (0,05 %) af angioødem under alle langvarige, kliniske studier med liraglutid.

*Pædiatrisk population*

Generelt var hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos unge og børn i alderen 10 år og derover sammenlignelig med det, som blev observeret hos den voksne population. Hyppigheden af bekræftede hypoglykæmiske hændelser var højere med liraglutid (0,58 hændelser/patientår) sammenlignet med placebo (0,29 hændelser/patientår). Hos patienter, der blev behandlet med insulin forinden en bekræftet hypoglykæmisk hændelse, var hyppigheden højere med liraglutid (1,82 hændelser/patientår) sammenlignet med placebo (0,91 hændelser/patientår). Der forekom ingen alvorlige hypoglykæmiske hændelser i gruppen behandlet med liraglutid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Fra kliniske studier og ved brug efter markedsføring er der blevet rapporteret om overdosering med op til 40 gange (72 mg) den anbefalede vedligeholdelsesdosis. Indrapporterede hændelser omfattede svær kvalme, opkastning, diarré og alvorlig hypoglykæmi.

I tilfælde af overdosis bør der initieres passende understøttende behandling baseret på patientens kliniske tegn og symptomer. Patienten bør observeres for kliniske tegn på dehydrering og blodglucose bør monitoreres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug ved diabetes, glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, ATC-kode: A10BJ02.

Virkningsmekanisme

Liraglutid er en GLP-1-analog med 97 % sekvenshomologi til humant GLP-1, der bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren. GLP-1-receptoren er mål for det native GLP-1, et endogent inkretinhormon, der potentierer glucoseafhængig insulinsekretion fra betaceller i pancreas. I modsætning til det native GLP-1 har liraglutid en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker, der gør det egnet til dosering én gang dagligt. Efter subkutan administration er den langvarige virkningsprofil baseret på tre mekanismer: selvassociering, der resulterer i langsom absorption; binding til albumin; samt højere enzymstabilitet for DPP-4- og NEP-enzymerne (dipeptidylpeptidase-4 og neutral endopeptidase), hvilket resulterer i lang plasmahalveringstid.

Virkningen af liraglutid medieres via en specifik interaktion med GLP-1-receptorerne, hvilket fører til en stigning i cAMP (cyklisk adenosinmonofosfat). Liraglutid stimulerer insulinsekretionen glucoseafhængigt. Samtidig sænker liraglutid en uhensigtsmæssigt høj glukagonsekretion, ligeledes glucoseafhængigt. Når glucose-niveauet i blodet er højt, stimuleres insulinsekretionen således, mens glukagonsekretionen hæmmes. Omvendt mindsker liraglutid insulinsekretionen under hypoglykæmi uden at hæmme glukagonsekretionen. Sænkningsmekanismen for glucose i blodet involverer desuden en mindre forsinkelse af ventrikeltømning. Liraglutid reducerer legemsvægt og kropsfedtmasse gennem mekanismer, der involverer reduceret sult og nedsat energiindtag. GLP-1 er en fysiologisk regulator af appetit og fødeindtagelse, men den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldstændigt klarlagt.

I dyrestudier førte perifer administration (i ekstremitet) af liraglutid til optagelse i specifikke hjerneregioner involveret i appetitreguleringen. Liraglutid forstærkede væsentlige mæthedssignaler og svækkede væsentlige sultsignaler, via specifik aktivering af GLP-1-receptoren (GLP-1R), hvilket fører til nedsat legemsvægt.

GLP-1-receptorer udtrykkes også specifikke steder i hjertet, vaskulaturen, immunsystemet og nyrerne. I musemodeller af aterosklerose forhindrede liraglutid progression af aortisk plaque og reducerede inflammation i plaques. Liraglutid havde desuden en gavnlig virkning på plasmalipider. Liraglutid reducerede ikke plaque-størrelsen ved allerede etablerede plaques.

Farmakodynamisk virkning

Liraglutid har en virkningsvarighed på 24 timer og forbedrer den glykæmiske kontrol ved at sænke fasteglucose i blodet og den postprandiale glucose i blodet hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en essentiel del af behandlingen af type 2-diabetes.

Der blev udført 5 dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede, kliniske fase 3a-studier hos voksne for at vurdere virkning af liraglutid på den glykæmiske kontrol (tabel 2). Behandling med liraglutid gav klinisk og statistisk signifikante forbedringer af glycosyleret hæmoglobin A1c (HbA1c), fasteplasmaglucose og postprandial glucose sammenlignet med placebo.

Studierne omfattede 3.978 eksponerede patienter med type 2-diabetes mellitus (2.501 patienter behandlet med liraglutid), 53,7 % mænd og 46,3 % kvinder. 797 patienter (508 behandlet med liraglutid) var ≥65 år, og 113 patienter (66 behandlet med liraglutid) var ≥75 år.

Yderligere studier, som inkluderede 1.901 patienter, blev udført med liraglutid: 4 ikke-blindede, randomiserede, kontrollerede, kliniske studier (som inkluderede henholdsvis 464, 658, 323 og 177 patienter) og ét dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret, klinisk studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og moderat nedsat nyrefunktion (279 patienter).

Der blev også udført et stort kardiovaskulært endepunktsstudie (LEADER-studiet) med liraglutid, der inkluderede 9.340 patienter med type 2-diabetes mellitus og høj kardiovaskulær risiko.

*Glykæmisk kontrol*

*Monoterapi*

52 ugers monoterapi med liraglutid resulterede i statistisk signifikante og vedvarende reduktioner i HbA1c sammenlignet med glimepirid 8 mg (-0,84 % for 1,2 mg, -1,14 % for 1,8 mg *versus* -0,51 % for komparator) hos patienter, som tidligere blev behandlet med enten kost og motion eller monoterapi med orale antidiabetika, hvor dosis ikke var mere end halvdelen af den maksimale dosis (tabel 2).

*Kombination med orale antidiabetika*

26 ugers kombinationsterapi med liraglutid og metformin, glimepirid eller metformin og rosiglitazon eller SGLT2i±metformin resulterede i statistisk signifikante og vedvarende reduktioner af HbA1c sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 2).

**Tabel 2. Kliniske fase 3-studier med liraglutid som monoterapi (52 uger) og i kombination med orale antidiabetika (26 uger)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | N | Middel*baseline* HbA1c (%) | MiddelHbA1c ændring fra *baseline* (%) | Patienter (%) der opnåede HbA1c <7 % | Middel *baseline* vægt (kg) | Middel vægtændring fra *baseline* (kg) |
| ***Monoterapi*** |
| Liraglutid 1,2 mg | 251 | 8,18 | -0,84\* | 42,81; 58,33 | 92,1 | -2,05\*\* |
| Liraglutid 1,8 mg | 246 | 8,19 | -1,14\*\* | 50,91; 62,03 | 92,6 | -2,45\*\* |
| Glimepirid 8 mg/dag | 248 | 8,23 | -0,51 | 27,81; 30,83 | 93,3 | 1,12 |
| ***Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag)*** |
| Liraglutid 1,2 mg | 240 | 8,3 | -0,97† | 35,31; 52,82 | 88,5 | -2,58\*\* |
| Liraglutid 1,8 mg | 242 | 8,4 | -1,00† | 42,41; 66,32  | 88,0 | -2,79\*\* |
| Placebo | 121 | 8,4 | 0,09 | 10,81; 22,52 | 91,0 | -1,51 |
| Glimepirid 4 mg/dag | 242 | 8,4 | -0,98 | 36,31; 56,02 | 89,0 | 0,95 |
| ***Tillægsbehandling til glimepirid (4 mg/dag)*** |
| Liraglutid 1,2 mg | 228 | 8,5 | -1,08\*\* | 34,51; 57,42 | 80,0 | 0,32\*\* |
| Liraglutid 1,8 mg | 234 | 8,5 | -1,13\*\* | 41,61; 55,92 | 83,0 | -0,23\*\* |
| Placebo | 114 | 8,4 | 0,23 | 7,51; 11,82 | 81,9 | -0.10 |
| Rosiglitazon 4 mg/dag | 231 | 8,4 | -0,44 | 21,91; 36,12 | 80,6 | 2,11 |
| ***Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg to gange dagligt)*** |
| Liraglutid 1,2 mg | 177 | 8,48 | -1,48 | 57,51 | 95,3 | -1,02 |
| Liraglutid 1,8 mg | 178 | 8,56 | -1,48 | 53,71 | 94,9 | -2,02 |
| Placebo | 175 | 8,42 | -0,54 | 28,11 | 98,5 | 0,60 |
| ***Tillægsbehandling til metformin (2.000 mg/dag) + glimepirid (4 mg/dag)*** |
| Liraglutid 1,8 mg | 230 | 8,3 | -1,33\* | 53,11 | 85,8 | -1,81\*\* |
| Placebo | 114 | 8,3 | -0,24 | 15,31 | 85,4 | -0,42 |
| Insulin glargin4 | 232 | 8,1 | -1,09 | 45,81 | 85,2 | 1,62 |
| ***Tillægsbehandling til SGLT1i5 ± metformin (≥1.500 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 |

\* Superioritet (p<0,01) *versus* aktiv komparator; \*\*Superioritet (p<0,0001) *versu*s aktiv komparator;

\*\*\* Superioritet (p<0,001) *versus* aktiv komparator; †Non-inferioritet (p<0,0001) *versus* aktiv komparator

1 alle patienter; 2tidligere monoterapi med orale antidiabetika; 3patienter tidligere behandlet med kost

5 Liraglutid tillægsbehandling til SGLT2i blev undersøgt for alle godkendte doseringer af SGLT2i

4 doseringen af insulin glargin var åben, og blev foretaget i henhold til Vejledning for titrering af insulin glargin. Titrering af insulin glargin-dosis blev administreret af patienten efter instruktion fra investigator:

**Vejledning for titrering af insulin glargin**

|  |  |
| --- | --- |
| Egen FPG-måling | Stigning i insulin glargin dosis (IE) |
| ≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) *Target* | Ingen justering |
| >5,5 og <6,7 mmol/l (>100 og <120 mg/dl) | 0-2 IEa |
| ≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl) | 2 IE |

a Jævnfør investigators individuelle anbefalinger ved det foregående besøg, f.eks. afhængigt af om patienten har haft hypoglykæmi.

*Kombination med insulin*

I et 104 ugers klinisk studie opnåede 57 % af de patienter med type 2-diabetes, der blev behandlet med insulin degludec i kombination med metformin, et target HbA1c på <7 %, og de resterende patienter fortsatte i et 26 ugers åbent studie og blev randomiseret til at tilføje liraglutid eller en enkelt dosis insulin aspart (i forbindelse med hovedmåltidet). I armen med insulin degludec + liraglutid blev insulindosis reduceret med 20 % for at minimere risikoen for hypoglykæmi. Tillæg af liraglutid resulterede i en statistisk signifikant større reduktion af HbA1c (-0,73 % for liraglutid versus -0,40 % for komparator) og legemsvægt (-3,03 kg versus 0,72 kg). Hyppigheden af hypoglykæmiske episoder (pr. eksponeringsår) var statistisk signifikant lavere, når liraglutid blev givet i tillæg, i forhold til når en enkelt dosis insulin aspart blev tilføjet (1,0 versus 8,15; ratio: 0,13; 95 % CI: 0,08 til 0,21).

I et 52 ugers klinisk studie blev insulin detemir givet i tillæg til liraglutid 1,8 mg og metformin til patienter, som ikke opnåede glykæmisk kontrol med liraglutid og metformin alene, hvilket resulterede i en reduktion af HbA1C i forhold til baseline på 0,54 % versus 0,20 % i liraglutid 1,8 mg og metformin-kontrolgruppen. Vægttab var opretholdt. Der var en mindre stigning i hyppigheden af mindre hypoglykæmiske episoder (0,23 versus 0,03 hændelser pr. patientår).

I LEADER-studiet (se underafsnittet Kardiovaskulær vurdering) var 873 patienter på forblandet insulin (med eller uden orale antidiabetika) ved baseline og som minimum i de efterfølgende 26 uger. Middel HbA1c ved baseline var 8,7 % for liraglutid og placebo. I uge 26 var den estimerede middelændring i HbA1c -1,4 % og -0,5 % for henholdsvis liraglutid og placebo med en estimeret behandlingsforskel på -0,9 [-1,00; -0,70]95 % CI. Sikkerhedsprofilen for liraglutid i kombination med forblandet insulin var generelt sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev observeret for placebo i kombination med forblandet insulin (se pkt. 4.8).

*Brug hos patienter med nedsat nyrefunktion*

I et dobbeltblindet studie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af liraglutid 1,8 mg, som tillægsbehandling til insulin og/eller orale antidiabetika hos patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion, versus placebo var liraglutid bedre end placebo til at reducere HbA1c efter 26 uger (-1,05 % versus -0,38 %). Signifikant flere patienter opnåede et HbA1c på under 7 % med liraglutid sammenlignet med placebo (52,8 % versus 19,5 %). Begge grupper oplevede en reduktion i legemsvægt: -2,4 kg med liraglutid versus -1,09 kg med placebo. Risikoen for hypoglykæmiske episoder var sammenlignelige i de to behandlingsgrupper. Sikkerhedsprofilen for liraglutid var generelt svarende til, hvad der er observeret i andre studier med liraglutid.

*Andel af patienter, der opnåede reduktioner af HbA1c*

Liraglutid alene resulterede i en statistisk signifikant større andel af patienter, der opnåede HbA1c ≤6,5 % efter 52 ugers behandling sammenlignet med patienter, som fik glimepirid (37,6 % for 1,8 mg og 28,0 % for 1,2 mg versus 16,2 % for komparator).

Liraglutid i kombination med metformin, glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2i ± metformin resulterede i en statistisk signifikant større andel af patienter, der opnåede HbA1c ≤6,5 % efter 26 uger, sammenlignet med patienter, som fik disse stoffer alene.

*Fasteplasmaglucose*

Behandling med liraglutid alene og i kombination med et eller to orale antidiabetika resulterede i en reduktion af fasteplasmaglucose på 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Denne reduktion blev observeret inden for de første to behandlingsuger.

*Postprandial glucose*

Liraglutid reducerede postprandial glucose for alle tre daglige måltider med 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

*Betacellefunktion*

Kliniske studier med liraglutid indikerer en forbedring af betacellefunktionen baseret på målinger såsom homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA-B) og proinsulin/insulin-ratio. Der blev påvist forbedret første- og anden-fase-insulinsekretion efter 52 ugers behandling med liraglutid hos en undergruppe af patienter med type 2-diabetes (n=29).

*Legemsvægt*

Behandling med liraglutid i kombination med metformin, metformin og glimepirid, metformin og rosiglitazon eller SGLT2i med eller uden metformin var forbundet med en vedvarende vægtreduktion på mellem 0,86 kg og 2,62 kg sammenlignet med placebo.

Der blev observeret større vægtreduktioner for patienter med højere BMI ved baseline.

*Kardiovaskulær vurdering*

Post hoc-analyse af alvorlige større kardiovaskulære hændelser (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi) fra alle mellem- og længerevarende fase 2- og 3-studier (varende fra 26 til 100 uger), der inkluderede 5.607 patienter (3.651 eksponeret for liraglutid), viste ingen øget risiko for kardiovaskulære tilfælde (incidensratio på 0,75 (95 % CI 0,35; 1,63)) for liraglutid versus alle komparatorer.

LEADER-studiet (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (vurdering af liraglutids effekt på kardiovaskulære endepunkter i diabetes)) var et klinisk, placebokontrolleret, dobbeltblindet multicenterstudie. 9.340 patienter blev randomiseret til enten liraglutid (4.668) eller placebo (4.672), begge som supplement til standardbehandling af HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Det primære resultat eller den vitale status ved afslutningen af studiet var til stede for 99,7 % og 99,6 % af deltagerne randomiseret til henholdsvis liraglutid og placebo. Observationsvarigheden var mindst 3,5 år op til maksimalt 5 år. Studiepopulationen omfattede patienter ≥65 år (n=4.329) og ≥75 år (n=836), og patienter med let (n=3.907), moderat (n=1.934) eller svært (n=224) nedsat nyrefunktion. Gennemsnitsalderen var 64 år, og den gennemsnitlige BMI var 32,5 kg/m2. Gennemsnitsvarigheden af diabetes var 12,8 år.

Det primære endepunkt var tiden fra randomisering til første forekomst af en større kardiovaskulær hændelse (MACE (major adverse cardiovascular events)): kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi. Liraglutid var bedre end placebo til at forhindre MACE (figur 1). Den estimerede hazard-ratio var konstant under 1 for alle 3 MACE-komponenter.

Liraglutid reducerede også risikoen for udvidet MACE (primær MACE, ustabil angina pectoris, der medførte indlæggelse, koronar revaskularisering eller indlæggelse på grund af hjertesvigt) og andre sekundære endepunkter betydeligt (figur 2).

**Figur 1: Kaplan Meier plot af tiden til første MACE - FAS-population**



Patienter med en hændelse (%)

Tid fra randomisering (måneder)

Patienter i risikogruppe

FAS: hele analysegruppen.

Placebo

Liraglutid

**HR: 0,87**

95

 % CI [0,78; 0,97]

p<0,001 for non

-

inferioritet

p=0,005 for superioritet

Placebo

Liraglutid

4.672

4.668

4.587

4.593

4.473

4.496

4.352

4.400

4.237

4.280

4.123

4.172

4.010

4.072

3.914

3.982

1.543

1.562

407

424

**Figur 2: Forest plot af analyser af individuelle kardiovaskulære hændelsestyper – FAS populationen**



En signifikant og vedvarende reduktion i HbA1c fra *baseline* til måned 36 blev observeret med liraglutid *versus* placebo givet som supplement til standardbehandlingen (-1,16 % *versus* -0,77 %; estimeret behandlingsforskel [ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]). Behovet for behandlingsintensivering med insulin blev reduceret med 48 % med liraglutid i forhold til placebo hos patienter, som endnu ikke havde fået insulin, ved *baseline* (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

*Blodtryk og hjertefrekvens*

I løbet af fase 3a-studierne reducerede liraglutid det systoliske blodtryk med gennemsnitligt 2,3 til 6,7 mmHg fra *baseline*, og sammenlignet med den aktive komparator var reduktionen 1,9 til 4,5 mmHg. Der er observeret en gennemsnitlig stigning i hjertefrekvens fra *baseline* på 2 til 3 slag i minuttet med liraglutid i langvarige, kliniske studier, herunder LEADER. I LEADER-studiet blev der ikke observeret nogen langvarig klinisk indvirkning af den øgede hjertefrekvens på risikoen for kardiovaskulære hændelser.

*Mikrovaskulær evaluering*

I LEADER-studiet omfattede de mikrovaskulære hændelser resultater for nefropati og retinopati. Analysen af tiden til første mikrovaskulære hændelse for liraglutid *versus* placebo havde en HR på 0,84 [0,73; 0,97]. HR for liraglutid *versus* placebo var 0,78 [0,67; 0,92] for tiden til første nefropati-hændelse og 1,15 [0,87; 1,52] for tiden til første retinopati-hændelse.

*Immunogenicitet*

Patienter kan udvikle anti-liraglutid-antistoffer efter behandling med liraglutid, hvilket er konsistent med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler indeholdende proteiner eller peptider. Gennemsnitligt udviklede 8,6 % af patienterne antistoffer. Dannelse af antistoffer er ikke blevet forbundet med nedsat virkning af liraglutid.

Pædiatrisk population

I et dobbeltblindet studie, hvor virkningen og sikkerheden af liraglutid 1,8 mg *versus* placebo, som tillægsbehandling til metformin ± insulin hos unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes, blev sammenlignet, var liraglutid bedre end placebo­behandling til at reducere HbA1C efter 26 uger (-1,06, [-1,65; 0,46]). Behandlingsforskellen i HbA1C var 1,3 % efter yderligere 26 ugers åben forlængelse af studiet, hvilket bekræfter den vedvarende glykæmiske kontrol med liraglutid.

Virknings- og sikkerhedsprofilen for liraglutid var sammenlignelig med den, som er observeret hos den voksne population i behandling med liraglutid. Baseret på tilstrækkelig glykæmisk kontrol eller tolerabilitet forblev 30 % af forsøgspersonerne på en dosis på 0,6 mg, 17 % optrappede til en dosis på 1,2 mg og 53 % optrappede til en dosis på 1,8 mg.

Andre kliniske data

I et åbent studie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af liraglutid (1,2 mg og 1,8 mg) og sitagliptin (en DPP-4-inhibitor, 100 mg) hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (middel HbA1c 8,5 %), var liraglutid ved begge doser statistisk bedre end sitagliptin til at reducere HbA1c efter 26 ugers behandling (1,24 %, 1,50 % *versus* 0,90 %, p<0,0001). Patienter, de blev behandlet med liraglutid, oplevede en signifikant reduktion i legemsvægt sammenlignet med patienter, der blev behandlet med sitagliptin (-2,9 kg og -3,4 kg *versus* -1,0 kg, p<0,0001). Et større antal patienter oplevede forbigående kvalme ved behandling med liraglutid sammenlignet med patienter behandlet med sitagliptin (20,8 % og 27,1 % for liraglutid *versus* 4,6 % for sitagliptin). Reduktionerne i HbA1c og fordelen af liraglutid i forhold til sitagliptin, observeret efter 26 ugers behandling (1,2 mg og 1,8 mg), blev opretholdt efter 52 ugers behandling

(-1,29 % og -1,51 % *versus* -0,88 %, p<0,0001). Skift af patienter fra sitagliptin til liraglutid efter 52 ugers behandling resulterede i en yderligere og statistisk signifikant reduktion i HbA1c (-0,24 % og -0,45 %; 95 % CI: -0,41 % til ‑0,07 og -0,67 til -0,23) ved uge 78, men en formel kontrolgruppe var ikke tilgængelig.

I et åbent studie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af 1,8 mg liraglutid én gang dagligt og 10 mikrogram exenatid to gange dagligt hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og/eller sulfonylurinstof (middel-HbA1c 8,3 %), var liraglutid statistisk bedre end exenatid til at reducere HbA1c efter 2 uger (-1,12 % *versus* -0,79 %; estimeret behandlingsforskel: -0,33; 95 % CI: -0,47 til -0,18). Signifikant flere patienter opnåede HbA1c under 7 % med liraglutid sammenlignet med exenatid (54,2 % *versus* 43,4 %, p=0,0015). Begge behandlinger resulterede i en gennemsnitlig reduktion i legemsvægt på ca. 3 kg. Skift af patienter fra exenatid til liraglutid efter 26 ugers behandling resulterede i en yderligere og statistisk signifikant reduktion af HbA1c (-0,32 %, 95 % CI: --0,41 til ‑0,24) i uge 40, men en formel kontrolgruppe var ikke tilgængelig. I løbet af de 26 uger var der 12 alvorlige bivirkninger hos 235 patienter (5,1 %), der fik liraglutid, og 6 alvorlige bivirkninger hos 232 patienter (2,6 %), der fik exenatid. Der var ikke et konsistent mønster i bivirkningerne i forhold til systemorganklasser.

I et åbent studie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af 1,8 mg liraglutid med 20 mikrogram lixisenatid hos 404 patienter, der var utilstrækkeligt kontrollerede med metformin (middel-HbA1c 8,4%), var liraglutid bedre end lixisenatid til at reducere HbA1c efter 26 ugers behandling (-1,83 % *versus* -1,21 %, p<0,0001). Signifikant flere patienter opnåede HbA1c under 7 % med liraglutid sammenlignet med lixisenatid (74,2 % *versus* 45,5 %, p<0,0001), lige så vel som HbA1c *target* under eller lig med 6,5 % (54,6 % *versus* 26,2 %, p<0,0001). Reduktion i legemsvægt blev observeret i begge behandlingsarme (-4,3 kg med liraglutid og -3,7 kg med lixisenatid). Bivirkninger i mave-tarm-kanalen blev rapporteret hyppigere ved behandling med liraglutid (43,6 % *versus* 37,1 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Liraglutid absorberes langsomt efter subkutan administration. Maksimal koncentration nås 8-12 timer efter dosisadministration. Den maksimale koncentration af liraglutid blev estimeret til 9,4 nmol/l (gennemsnitlig legemsvægt ca. 73 kg) for én subkutan dosis liraglutid på 0,6 mg. Med 1,8 mg liraglutid var den gennemsnitlige *steady state*-koncentration liraglutid (AUCτ/24) ca. 34 nmol/l (gennemsnitlig legemsvægt ca. 76 kg). Eksponeringen for liraglutid aftager med stigende legemsvægt. Eksponeringen for liraglutid steg proportionelt med dosis. Den intraindividuelle variationskoefficient for liraglutids AUC var 11 % efter administration af én dosis.

Den absolutte biotilgængelighed for liraglutid er ca. 55 % efter subkutan administration.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter subkutan administration er 11-17 l. Middelfordelingsvolumen efter intravenøs administration af liraglutid er 0,07 l/kg. Liraglutid bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (>98 %).

Biotransformation

24 timer efter administration af én radioaktivt mærket [3H]-dosis af liraglutid hos raske forsøgspersoner var den største bestanddel i plasma intakt liraglutid. Der blev konstateret to mindre plasmametabolitter (≤9 % og ≤5 % af den samlede plasmaeksponering for radioaktivitet). Liraglutid metaboliseres på samme måde som store proteiner, uden at ét bestemt organ kan udpeges som den væsentligste elimineringsvej.

Elimination

Efter en [3H]-dosis af liraglutid blev der ikke konstateret intakt liraglutid i urin eller fæces. Kun en mindre del af den indgivne radioaktivitet blev udskilt som metabolitter relateret til liraglutid i urin eller fæces (henholdsvis 6 % og 5 %). Radioaktiviteten i urin og fæces blev hovedsageligt udskilt i løbet af de første 6-8 dage og svarer til tre mindre metabolitter.

Middel-clearance efter subkutan administration af én dosis liraglutid er ca. 1,2 l/time med en halveringstid på ca. 13 timer.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner samt en analyse af farmakokinetiske data for patientgrupperne (18 til 80 år).

*Køn*

Køn havde ingen klinisk betydende virkning på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af en analyse af farmakokinetiske data for mandlige og kvindelige patienter samt et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner.

*Etnisk oprindelse*

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af liraglutid baseret på resultaterne af en analyse af farmakokinetiske data for patientgrupper med hvide, farvede, asiatiske og latinamerikanske patienter.

*Adipositas*

En farmakokinetisk analyse af patientgrupperne indikerer, at *body mass index* (BMI) ikke har nogen signifikant virkning på farmakokinetikken af liraglutid.

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken af liraglutid blev vurderet hos patienter med varierende grader af nedsat leverfunktion i et enkeltdosisstudie. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 13-23 % hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Eksponeringen var signifikant lavere (44 %) hos patienter med svært nedsat leverfunktion (*Child Pugh-score*>9).

*Nedsat nyrefunktion*

Eksponeringen for liraglutid var reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 33 %, 14 %, 27 % og 26 % hos patienter med henholdsvis let (kreatininclearance(CrCl) 50-80 ml/min), moderat (CrCl 30-50 ml/min) og svært (CrCl <30 ml/min) nedsat nyrefunktion samt dialysekrævende terminal nyreinsufficiens.

Tilsvarende havde patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-59 ml/min, se pkt. 5.1) 26 % reduceret eksponering for liraglutid i et 26 ugers klinisk studie sammenlignet med separate studier, der inkluderede patienter med type 2-diabetes med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske egenskaber blev vurderet i kliniske studier hos den pædiatriske population med type 2-diabetes i alderen 10 år og derover. Eksponeringen for liraglutid hos børn og unge var sammenlignelig med den, som blev observeret hos den voksne population.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

Der blev konstateret ikke-dødelige C-celletumorer i thyroidea under 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter og mus. Hos rotter blev et ”ikke observeret bivirkningsniveau” (*no observed adverse effect level* - NOAEL) ikke observeret. Tilsvarende tumorer blev ikke konstateret hos aber, der blev behandlet i 20 måneder. Resultaterne hos gnaverne skyldes en ikke-genotoksisk, specifik GLP-1-receptormedieret mekanisme, som gnavere er særligt følsomme over for. Relevansen af dette for mennesker er højst sandsynligt lille, men kan ikke udelukkes helt. Der er ikke konstateret øvrige behandlingsrelaterede tumorer.

Dyrestudier har ikke indikeret direkte skadelige effekter på fertiliteten, men en let øget incidens af tidlig fosterdødelighed ved maksimumdosis. Dosering af liraglutid i midten af graviditeten forårsagede en reduktion af moderens vægt og fosterets tilvækst med usikre virkninger på ribben hos rotter og skeletvariationer hos kaniner. Den neonatale vækst blev reduceret hos rotter, der blev eksponeret for liraglutid. I den gruppe, der havde fået maksimumdosis, var virkningen vedvarende efter dieperioden. Det vides ikke, hvorvidt ungernes reducerede vækst skyldes nedsat indtag af modermælk på grund af en direkte virkning af GLP-1 eller reduceret mælkeproduktion hos moderen på grund af nedsat kalorieindtag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dikaliumphosphat (vandfri)

Phenol

Propylenglycol (E 1520)

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Lægemidler, der blandes med Milmiga kan forårsage nedbrydning af liraglutid. Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

*Efter anbrud:*

Opbevares ved temperaturer under 30 °C eller opbevares i køleskab (2 °C–8 °C).

Må ikke nedfryses.

Må ikke opbevares mere end 1 måned.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsbetingelser efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevar pennen med hætten påsat, for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glascylinderampul med bromobutyl/polyisopren-foring og en stempelprop af chlorobutylgummi indkapslet i en cylinderampulholder af polypropylen med penhætte.

Hver pen indeholder 3 ml opløsning, der giver 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

Pakningsstørrelser med 1, 2, 3, 5 eller 10 fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Milmiga må ikke anvendes, hvis det ikke fremstår klart og farveløst.

Milmiga må ikke anvendes, hvis det har været frosset.

Milmiga kan administreres med nåle med en længde på op til 12,7 mm og så tynde som 32G. Pennen er udviklet til brug med følgende engangsnåle: Clickfine, Penfine classic, Clickfine AutoProtect, Microfine Ultra, NovoFine eller NovoFine Plus.

Nåle forhandles separat.

Patienten bør rådes til at bortskaffe injektionsnålene i overensstemmelse med lokale krav efter hver injektion og opbevare pennen uden påsat nål. Dette forhindrer kontaminering, infektion og lækage. Det sikrer endvidere, at doseringen er nøjagtig.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69110

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-