

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nevolat
6 mg/ml, Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid. Ein Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

Das synthetisch hergestellte Liraglutid ist ein Analogon des humanen Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klar, farblos oder fast farblos, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

Die Osmolalität liegt zwischen 245 und 275 mOsmol/kg; pH=8,15.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Nevolat wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas) oder
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktive Schlafapnoe, vorliegt.

Nevolat ist nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3,0 mg/Tag abzusetzen, wenn die Patienten nicht mindestens 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben.

Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Nevolat kann als Ergänzung zu einer gesunden Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei jugendlichen Patienten im Alter ab 12 Jahren oder älter verwendet werden bei:

- Adipositas (BMI entsprechend $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ für Erwachsene nach internationalen Cut-off-Punkten)* und
- einem Körpergewicht über 60 kg.

Nevolat ist nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3,0 mg/Tag oder der maximal vertragenen Dosis abzusetzen, wenn die Patienten nicht mindestens 4 % ihres BMI oder BMI-z-Scores verloren haben.

*BMI-Cut-off-Punkte der IOTF für Adipositas nach Geschlecht zwischen 12 und 18 Jahren (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1 BMI-Cut-off-Punkte der IOTF für Adipositas nach Geschlecht zwischen 12 und 18 Jahren

Alter (Jahre)	BMI entsprechend 30 kg/m^2 für Erwachsene nach internationalen Cut-off-Punkten.	
	Männliche Personen	Weibliche Personen
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Anfangsdosis beträgt 0,6 mg einmal pro Tag. Die Dosis sollte auf 3,0 mg einmal pro Tag erhöht werden. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit sollte dies in Abstufungen von 0,6 mg jeweils im Abstand von mindestens einer Woche erfolgen (siehe Tabelle 2). Wird die Dosissteigerung auf die nächste Dosisstufe in zwei aufeinanderfolgenden Wochen nicht vertragen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Tabelle 2 Dosisescalationsschema

	Dosis	Wochen
Dosisescalation 4 Wochen	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Erhaltungsdosis	3,0 mg	

Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Für Jugendliche im Alter ab 12 Jahren bis unter 18 Jahren ist ein Dosiseskalationsschema anzuwenden, das demjenigen von Erwachsenen entspricht (siehe Tabelle 2). Die Dosis sollte bis auf 3,0 mg (Erhaltungsdosis) oder bis zum Erreichen der maximal vertragenen Dosis erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 3,0 mg werden nicht empfohlen.

Vergessene Dosis

Wird eine Dosis vergessen und es sind weniger als 12 Stunden seit dem ursprünglichen Anwendungszeitpunkt vergangen, sollte der Patient die Dosis so bald wie möglich nachholen. Verbleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten Dosis, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht nachholen, sondern mit der nächsten Dosis zu seinem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückkehren. In diesem Fall sollte keine Extra-Dosis gespritzt oder die nächste Dosis erhöht werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Nevolat darf nicht in Kombination mit einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten angewendet werden.

Wenn die Behandlung mit Nevolat begonnen wird, sollte eine Dosisreduktion von gleichzeitig angewendetem Insulin oder Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffe) erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Eine Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist notwendig, um die Dosis von Insulin oder Insulinsekretagoga anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Bei älteren Menschen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nevolat wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Nevolat wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen und muss bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nevolat bei Kindern unter 12 Jahren sind noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Nevolat ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Nevolat wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die Injektion sollte in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Nevolat sollte jedoch vorzugsweise in etwa zum gleichen Tageszeitpunkt injiziert werden, sobald der geeignetste Tageszeitpunkt gewählt wurde. Die Injektionsstellen sollten immer gewechselt werden, um das Risiko von Amyloidablagerungen an der Injektionsstelle zu reduzieren (Siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Liraglutid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Liraglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Spezielle Populationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Liraglutid zur Gewichtsregulierung sind nicht erwiesen bei Patienten:

- im Alter von 75 Jahren und mehr
- die mit anderen Produkten zur Gewichtsregulierung behandelt werden
- mit einer Adipositas als Folge endokrinologischer Störungen oder Essstörungen oder der Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Gewichtszunahme verursachen können
- mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion
- mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion.

Die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Da Liraglutid nicht zur Gewichtsregulierung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht wurde, muss es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Liraglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da sie mit vorübergehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden ist.

Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Liraglutid nicht wieder aufzunehmen.

Cholelithiasis und Cholezystitis

In klinischen Studien zur Gewichtsregulierung wurde bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, ein häufigeres Auftreten von Cholelithiasis und Cholezystitis beobachtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Tatsache, dass starker Gewichtsverlust mit einem erhöhten Risiko für Cholelithiasis und dadurch auch für Cholezystitis einhergehen kann, erklärte nur teilweise das häufigere Auftreten mit Liraglutid. Cholelithiasis und Cholezystitis können eine stationäre Behandlung und Cholezystektomie erforderlich machen. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome von Cholelithiasis und Cholezystitis informiert werden.

Schilddrüsenerkrankungen

In klinischen Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde über unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Schilddrüse wie Struma, insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung, berichtet. Liraglutid sollte deshalb bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Herzfrequenz

Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde mit Liraglutid in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Herzfrequenz sollte gemäß der gängigen klinischen Praxis in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer erhöhten Herzfrequenz (Palpitationen oder gefühltes Herzrasen im Ruhezustand) informiert werden. Bei Patienten, bei denen es zu einer klinisch relevanten anhaltenden Erhöhung der Herzfrequenz im Ruhezustand kommt, sollte Liraglutid abgesetzt werden.

Dehydrierung

Bei Patienten, die mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Patienten, die mit Liraglutid behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die Liraglutid in Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Insulin- und/oder Sulfonylharnstoff-Dosis gesenkt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen (≥ 12 Jahre), die mit Liraglutid behandelt wurden, wurde über Episoden klinisch signifikanter Hypoglykämie berichtet. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Hypoglykämie und die entsprechenden Maßnahmen informiert werden.

Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin behandelt werden

Bei Patienten mit Diabetes mellitus darf Nevolat nicht als Ersatz für Insulin angewendet werden. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Nevolat enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro zeigte Liraglutid ein sehr geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen in Bezug auf Cytochrom P450 (CYP) und die Plasmaproteinbindung.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Interaktionsstudien wurden mit 1,8 mg Liraglutid durchgeführt. Die Wirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung war bei 1,8 mg und 3,0 mg Liraglutid gleich (Paracetamol AUC_{0-300 min}). Einige mit Liraglutid behandelte Patienten berichteten von mindestens einer schweren Durchfall-Episode. Diarrhö kann die Resorption von begleitend oral gegebenen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Liraglutid eine häufigere Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen.

Paracetamol (Acetaminophen)

Nach einer Einzeldosis von 1 000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die $C_{\max}$ von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere $t_{\max}$ war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die $C_{\max}$ von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere $t_{\max}$ war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die $C_{\max}$ von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere $t_{\max}$ unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere t_{max} von Digoxin war um 1 bis 1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6 bis 8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 % bzw. 13 %. Die t_{max} war mit Liraglutid bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten für die Anwendung von Liraglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Liraglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Liraglutid abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Präklinische Studien zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Nevolat nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten tierexperimentelle Studien bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nevolat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann jedoch, hauptsächlich während der ersten 3

Monate der Behandlung mit Nevolat, Schwindel auftreten. Das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen sollten mit Vorsicht ausgeübt werden, falls Schwindel auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die Sicherheit von Liraglutid als Injektion wurde in 5 doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien beurteilt, an denen 5 813 erwachsene adipöse Patienten oder erwachsene übergewichtige Patienten, die mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung aufwiesen, teilnahmen. Insgesamt waren gastrointestinale Nebenwirkungen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (67,9 %) (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind für Erwachsene gemeldete Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Tabelle 3 Gemeldete Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylakti- sche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hypoglykämie*	Dehydrierung		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit**			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen	Schwindel Geschmacksstörung			
Herzkrankunge n			Tachykardie		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit Erbrechen Durchfall Obstipation	Mundtrockenheit Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit Oberbauch- schmerzen Flatulenz Aufstoßen Abdominelles Spannungsgefühl	Pankreatitis*** Verzögerte Magenentleerung* ***		Darmversch luss [†]
Leber- und Gallen- erkrankungen		Cholelithiasis***	Cholecystitis***		

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag	Urtikaria		Kutane Amyloidose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Akutes Nierenversagen Beeinträchtigung der Nierenfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle Asthenie Erschöpfung	Unwohlsein		
Untersuchungen		Erhöhte Lipase Erhöhte Amylase			

*Hypoglykämie (basierend auf Symptomen, die von den Patienten selbst berichtet und nicht anhand von Blutzuckermessungen bestätigt wurden) berichtet bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2, die mit Liraglutid als Injektion in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden. Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ für weitere Informationen.

**Schlaflosigkeit wurde hauptsächlich während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet.

***Siehe Abschnitt 4.4.

****Aus kontrollierten klinischen Studien der Phasen 2, 3a und 3b.

†ADR Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Meldung nach Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2

In klinischen Studien mit übergewichtigen oder adipösen Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2, die mit Liraglutid als Injektion in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden, wurden keine schweren hypoglykämischen Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigt hätte) berichtet. Symptome hypoglykämischer Ereignisse wurden von 1,6 % der mit Liraglutid als Injektion behandelten Patienten und von 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet; diese Ereignisse wurden jedoch nicht durch Blutzuckermessungen bestätigt. Die meisten dieser Ereignisse waren leichter Natur.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In einer klinischen Studie mit übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Liraglutid als Injektion in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität behandelt wurden, wurden schwere hypoglykämische Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigte) von 0,7 % der mit Liraglutid Injektion behandelten Patienten berichtet, aber nur bei Patienten, die gleichzeitig auch mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Darüber hinaus wurde bei diesen Patienten eine dokumentierte symptomatische Hypoglykämie von 43,6 % der mit Liraglutid als Injektion behandelten Patienten und von 27,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Von den nicht gleichzeitig mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten berichteten 15,7 % der mit Liraglutid als Injektion behandelten Patienten und 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten über dokumentierte symptomatische hypoglykämische Ereignisse (definiert durch einen Plasmaglukosewert von $\leq 3,9$ mmol/l begleitet von Symptomen).

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin behandelt wurden

In einer klinischen Studie mit übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin und Liraglutid 3,0 mg/Tag in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität und bis zu 2 OAD behandelt wurden, wurden schwere hypoglykämische Ereignisse (für die der Patient Fremdhilfe benötigte) von 1,5 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten berichtet. In dieser Studie wurde eine dokumentierte symptomatische Hypoglykämie (definiert durch einen Plasmaglukosewert von $\leq 3,9$ mmol/l begleitet von Symptomen) von 47,2 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten und von 51,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Von den gleichzeitig mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten berichteten 60,9 % der mit Liraglutid 3,0 mg/Tag behandelten Patienten und 60,0 % der mit Placebo behandelten Patienten über dokumentierte symptomatische hypoglykämische Ereignisse.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die meisten Episoden von gastrointestinalen Ereignissen waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend und führten größtenteils nicht zum Abbruch der Behandlung. Die Reaktionen traten in der Regel in den ersten Behandlungswochen auf und nahmen bei Fortsetzung der Behandlung innerhalb weniger Tage oder Wochen ab.

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre können bei Behandlung mit Nevolat häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) können unter der Behandlung mit Nevolat häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über akutes Nierenversagen berichtet. Die meisten der berichteten Ereignisse traten bei Patienten auf, bei denen es zu Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall mit anschließender Volumendepletion gekommen war (siehe Abschnitt 4.4).

Allergische Reaktionen

Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet. Anaphylaktische Reaktionen können potenziell lebensbedrohlich sein. Besteht der Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion, ist Liraglutid abzusetzen und die Behandlung nicht wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei mit Liraglutid als Injektion behandelten Patienten berichtet. Diese Reaktionen waren in der Regel leicht und vorübergehend und die meisten verschwanden im Laufe der Behandlung.

Tachykardie

In klinischen Studien wurde eine Tachykardie bei 0,6 % der Patienten, die mit Liraglutid als Injektion behandelt wurden, und bei 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die meisten dieser Ereignisse waren leichter oder mittelschwerer Natur. Die Ereignisse traten nur isoliert auf und die meisten klangen im Laufe der Behandlung mit Liraglutid als Injektion ab.

Kutane Amyloidose

Kutane Amyloidose kann an der Injektionsstelle auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit Jugendlichen von 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit Adipositas erhielten 125 Patienten Liraglutid als Injektion über 56 Wochen.

Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen mit Adipositas vergleichbar mit den beim Erwachsenen-Kollektiv beobachteten. Erbrechen trat bei Jugendlichen 2-mal so häufig auf wie bei Erwachsenen.

Der Prozentsatz der Patienten, die über mindestens eine Episode einer klinisch signifikanten Hypoglykämie berichteten, war unter Liraglutid (1,6 %) höher als unter Placebo (0,8 %). In der Studie traten keine schweren hypoglykämischen Episoden auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und bei der Anwendung von Liraglutid nach Markteinführung wurden Überdosierungen von bis zu 72 mg (das 24-Fache der für die Gewichtsregulierung empfohlenen Dosis) berichtet. Die berichteten Ereignisse schließen schwere Übelkeit, starkes Erbrechen und schwere Hypoglykämie ein.

Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Der Patient muss bezüglich klinischer Anzeichen von Dehydrierung beobachtet werden und der Blutzuckerspiegel muss überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten.

ATC-Code: A10BJ02

Wirkmechanismus

Liraglutid ist ein acyliertes Analogon des humanen GLP-1 (Glucagon-like-Peptid-1) mit einer 97 %igen Aminosäuresequenz-Homologie zum endogenen humanen GLP-1. Liraglutid bindet an den GLP-1-Rezeptor (GLP-1R) und aktiviert diesen.

GLP-1 ist ein physiologischer Regulator des Appetits und der Nahrungsaufnahme, doch der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig bekannt. In tierexperimentellen Studien führte die

periphere Verabreichung von Liraglutid zu einer Aufnahme in bestimmten Hirnregionen, die mit der Appetitregulierung assoziiert sind, wo Liraglutid über die spezifische Aktivierung von GLP-1R zu einem Anstieg der wichtigsten Sättigungssignale und einer Abnahme der wichtigsten Hungersignale führte und damit zu einem geringeren Körpergewicht.

GLP-1-Rezeptoren sind auch in spezifischen Regionen des Herzens, des Gefäßsystems, des Immunsystems und der Nieren exprimiert. In Mausmodellen für Atherosklerose beugte Liraglutid der Entwicklung aortischer Plaques vor und reduzierte Entzündungen in den Plaques. Zusätzlich zeigte Liraglutid positive Auswirkungen auf die Plasmalipide. Liraglutid verringerte nicht die Plaque-Größe bereits bestehender Plaques.

Pharmakodynamische Wirkungen

Liraglutid reduziert das Körpergewicht beim Menschen hauptsächlich durch eine Abnahme der Fettmasse, wobei der relative Verlust an viszeralem Fett größer ist als der Verlust an subkutanem Fett. Liraglutid reguliert den Appetit durch eine Steigerung des Völle- und Sättigungsgefühls und eine Reduzierung des Hungergefühls und des Wunsches nach Nahrungsverzehr und führt so zu einer geringeren Nahrungsaufnahme. Liraglutid erhöht im Vergleich zu Placebo nicht den Energieverbrauch.

Liraglutid stimuliert die Insulinsekretion und senkt die Glucagonsekretion in einem glucoseabhängigen Mechanismus, was zu einer Senkung des postprandialen und des Nüchternblutzuckers führt. Die blutzuckersenkende Wirkung ist bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Blutzuckerwerten im Normbereich. Klinische Studien legen nahe, dass Liraglutid die Betazellfunktion verbessert und unterstützt. Dabei wurden Messungen wie HOMA-B und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin zugrunde gelegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid für die Gewichtsregulierung in Verbindung mit einer verminderten Kalorienzufuhr und verstärkter körperlicher Aktivität wurden in vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien untersucht, an denen insgesamt 5 358 erwachsene Patienten teilnahmen.

- **Studie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Insgesamt wurden 3 731 Patienten mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oder Übergewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) mit Dyslipidämie und/oder Hypertonie, nach ihrem Prädiabetes-Stadium zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung sowie nach ihrem BMI bei Studienbeginn ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder $< 30 \text{ kg/m}^2$), stratifiziert. Alle 3 731 randomisierten Patienten erhielten eine 56-wöchige Behandlung, und 2 254 randomisierte Patienten, mit einem vorhandenen Prädiabetes zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung, erhielten eine 160-wöchige Behandlung. Auf beide Behandlungszeiträume folgte eine 12-wöchige Nachbeobachtungszeit ohne Arzneimittel/Placebo. Hintergrundtherapie für alle Patienten war eine Lebensstilintervention in Form von einer energiereduzierten Diät sowie einer Beratung hinsichtlich körperlicher Aktivität.
Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 wurde der Gewichtsverlust bei allen 3 731 randomisierten Patienten bewertet (2 590 Patienten schlossen die Studie ab).
Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 in den 2 254 randomisierten Patienten mit einem bereits vorhandenen Prädiabetes bewertet (1 128 Patienten schlossen die Studie ab).
- **Studie 2 (SCALE Diabetes - 1922):** Eine 56-wöchige Studie zur Bewertung des Gewichtsverlusts bei 846 randomisierten adipösen und übergewichtigen Patienten (628 Patienten schlossen die Studie ab) mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (HbA_{1c} -Bereich 7–10 %). Die Standardtherapie bei Studienbeginn war entweder ausschließlich Diät und körperliche Aktivität, Metformin, ein Sulfonylharnstoff oder ein Glitazon, jeweils als Einzelwirkstoff oder in einer Kombination hiervon.

- **Studie 3 (SCALE Sleep Apnoe - 3970):** Eine 32-wöchige Studie zur Bewertung des Schweregrads der Schlafapnoe und des Gewichtsverlusts bei 359 randomisierten adipösen Patienten (276 Patienten schlossen die Studie ab) mit mittelschwerer oder schwerer obstruktiver Schlafapnoe.
- **Studie 4 (SCALE Maintenance - 1923):** Eine 56-wöchige Studie zur Bewertung der Erhaltung des Körpergewichts und des Gewichtsverlusts bei 422 randomisierten adipösen und übergewichtigen Patienten (305 Patienten schlossen die Studie ab) mit Hypertonie oder Dyslipidämie nach einer vorangegangenen Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ infolge einer kalorienarmen Diät.

Körpergewicht

Mit Liraglutid wurde bei adipösen/übergewichtigen Patienten in allen untersuchten Gruppen ein höherer Gewichtsverlust erzielt als mit Placebo. Mit Liraglutid erzielte eine größere Anzahl von Patienten, in allen Studiengruppen, eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und $> 10\%$ als mit Placebo (Tabellen 4–6). Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 erfolgte der Gewichtsverlust hauptsächlich im ersten Jahr und wurde über 160 Wochen aufrechterhalten. In der Studie 4 konnten mehr Patienten mit Liraglutid als mit Placebo die vor Behandlungsbeginn erzielte Gewichtsabnahme beibehalten (81,4% bzw. 48,9 %). Die genauen Daten zu Gewichtsabnahme, Respondern, Zeitverlauf und kumulativer Verteilung der Gewichtsveränderung (%) für die Studien 1–4 sind in den Tabellen 4–8 und den Abbildungen 1, 2 und 3 dargestellt.

Gewichtsabnahme nach 12-wöchiger Behandlung mit Liraglutid (3,0 mg)

Als „Early Responders“ wurden die Patienten definiert, die nach 12-wöchiger Therapie mit der Behandlungsdosis von Liraglutid (4 Wochen Dosissteigerung und 12 Wochen Behandlungsdosis) eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ erzielten. Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 erzielten 67,5 % eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ nach 12 Wochen. In Studie 2 erzielten 50,4 % eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ nach 12 Wochen. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Liraglutid erzielten voraussichtlich 86,2 % dieser „Early Responders“ nach 1 Jahr Behandlung eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und 51 % erzielten voraussichtlich eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$. Die voraussichtliche durchschnittliche Gewichtsabnahme bei den „Early Responders“, die 1 Jahr Behandlung durchlaufen, beträgt 11,2 % ihres Ausgangskörpergewichts (9,7 % bei Männern und 11,6 % bei Frauen). In der Gruppe von Patienten, die nach 12-wöchiger Therapie mit der Behandlungsdosis von Liraglutid eine Gewichtsabnahme von $< 5\%$ erreicht haben, beträgt der Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ nach 1 Jahr nicht erreichen, 93,4 %.

Glykämische Kontrolle

Die Behandlung mit Liraglutid verbesserte die glykämischen Parameter in allen Studienuntergruppen mit Normoglykämie, Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 signifikant. Im 56-wöchigen Teil der Studie 1 entwickelten die mit Liraglutid behandelten Patienten weniger häufig einen Diabetes mellitus Typ 2 als mit Placebo behandelte Patienten (0,2 % gegenüber 1,1 %). Ein bei Studienbeginn vorhandener Prädiabetes ging bei mehr Patienten unter Liraglutid als in der mit Placebo behandelten Gruppe zurück (69,2 % gegenüber 32,7 %). Im 160-wöchigen Teil der Studie 1 war der primäre Endpunkt der Studie der Anteil an Patienten, die einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelten, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten. In Woche 160, während der Behandlung, wurden 3 % der Patienten, die mit Liraglutid und 11 %, die mit Placebo behandelt wurden, mit einem Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Die geschätzte Zeit bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 war für Patienten, die mit Liraglutid 3,0 mg behandelt wurden, 2,7-mal länger (95 % Konfidenzintervall von [1,9; 3,9]), und die Hazard Ratio für das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 war 0,2 für Liraglutid gegenüber Placebo.

Kardiometabolische Risikofaktoren

Die Behandlung mit Liraglutid verbesserte signifikant den systolischen Blutdruck und den Taillenumfang im Vergleich zu Placebo (Tabellen 4, 5 und 6).

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Die Behandlung mit Liraglutid reduzierte im Vergleich zu Placebo den Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe signifikant, was als Veränderung des AHI gegenüber dem Ausgangswert gemessen und mit Placebo verglichen wurde (Tabelle 7).

Tabelle 4 Studie 1: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 56

Liraglutid Injektion (N=2437)		Placebo (N=1225)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo		
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Anteil der Patienten mit ≥ 5% Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Anteil der Patienten mit > 10% Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Blutzucker und kardiometabolische Faktoren	Ausgangs -wert	Änderung	Ausgangs -wert	Änderung	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
NPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolischer Blutdruck, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Taillenumfang, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die $\geq 5/ > 10\%$ Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der Last Observation Carried Forward (LOCF) berechnet. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglukose. SA=Standardabweichung.

Tabelle 5 Studie 1: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 160

	Liraglutid Injektion (N=1472)	Placebo (N=738)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo
Körpergewicht			
Ausgangswert, kg (SA)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
Änderung im Mittel in Woche 160, % (95 % KI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Änderung im Mittel in Woche 160, kg (95 % KI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
Anteil der Patienten mit $\geq 5\%$ Gewichtsabnahme in Woche 160, % (95 % KI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)

Anteil der Patienten mit > 10% Gewichtsabnahme in Woche 160, % 24,4 9,5 3,1** (2,3; 4,1)
(95 % KI)

Blutzucker und kardiometabolische Faktoren	Ausgangswert	Änderung	Ausgangswert	Änderung
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1
NPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04
Systolischer Blutdruck, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4
Diastolischer Blutdruck, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7
Taillenumfang, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 160 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 160 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ≥ 5 / > 10 % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. ** $p < 0,0001$.
KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglutucose. SA=Standardabweichung.

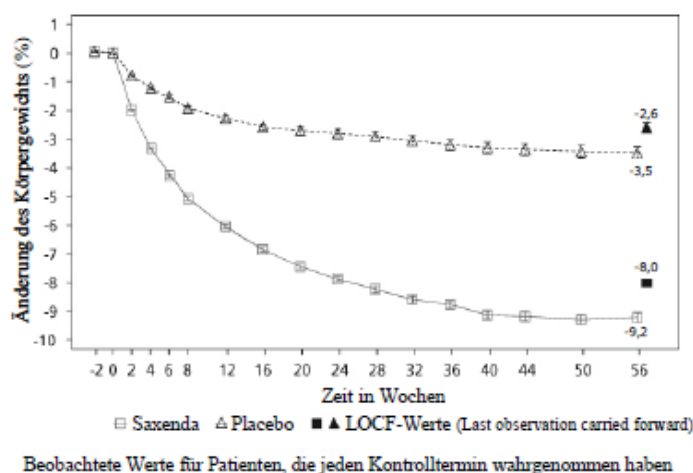


Abbildung 1 Änderung des Körpergewichts (%) im Zeitverlauf in Studie 1 (0–56 Wochen) gegenüber dem Ausgangswert

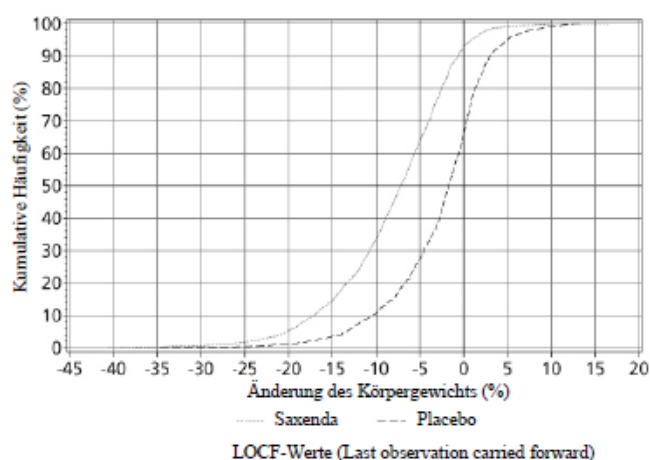


Abbildung 2 Kumulative Verteilung der Gewichtsänderung (%) nach 56 Behandlungswochen in Studie 1

Tabelle 6 Studie 2: Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergewicht, Blutzucker und kardiometabolischen Parametern in Woche 56

	Liraglutid Injektion (N=412)	Placebo (N=211)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo		
Körpergewicht					
Ausgangswert, kg (SA)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Anteil der Patienten mit ≥ 5% Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Anteil der Patienten mit > 10% Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Blutzucker und kardiometabolische Faktoren					
	Ausgangs-wert	Änderun g	Ausgangs-wert	Änderun g	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
NPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolischer Blutdruck, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Taillenumfang, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Für Körpergewicht, HbA_{1c}, NPG, Blutdruck und Taillenumfang sind die Ausgangswerte Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die $\geq 5/ > 10\%$ Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. NPG=Nüchternplasmaglukose. SA=Standardabweichung.

Tabelle 7 Studie 3: Änderungen des Körpergewichts und des Apnoe-Hypopnoe-Index in Woche 32 gegenüber dem Ausgangswert

	Liraglutid Injektion (N=180)	Placebo (N=179)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo
Körpergewicht			
Ausgangswert, kg (SA)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Mean change at week 32, % (95% Änderung im Mittel in Woche 32, % (95 % KI)CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Änderung im Mittel in Woche 32, kg (95 % KI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Anteil der Patienten mit $\geq 5\%$ Gewichtsabnahme in Woche 32, % (95 % KI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)

Anteil der Patienten mit > 10% Gewichtsabnahme in Woche 32, % (95 % KI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)
---	------	-----	--------------------

	Ausgangs -wert	Änderung	Ausgangs -wert	Änderung
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Ereignisse/Stunde	49,0	-12,2	49,3	-6,1
				-6,1* (-11,0; -1,2)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Die Ausgangswerte sind Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 32 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 32 sind geschätzte Behandlungsunterschiede (95 % KI). Für die Anteile der Patienten, die $\geq 5/ > 10$ % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.

Tabelle 8 Studie 4: Änderungen des Körpergewichts in Woche 56 gegenüber dem Ausgangswert

	Liraglutid Injektion (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo
Ausgangswert, kg (SA)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Änderung im Mittel in Woche 56, % (95 % KI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Änderung im Mittel in Woche 56, kg (95 % KI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Anteil der Patienten mit $\geq 5\%$ Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Anteil der Patienten mit > 10% Gewichtsabnahme in Woche 56, % (95 % KI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set). Die Ausgangswerte sind Mittelwerte, Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Fehlerquadrate) und Behandlungsunterschiede in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die $\geq 5/ > 10$ % Körpergewicht verloren haben, wurden geschätzte Odds-Verhältnisse verwendet. Fehlende Werte nach Studienbeginn wurden unter Verwendung der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) berechnet. ** $p < 0,0001$. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.

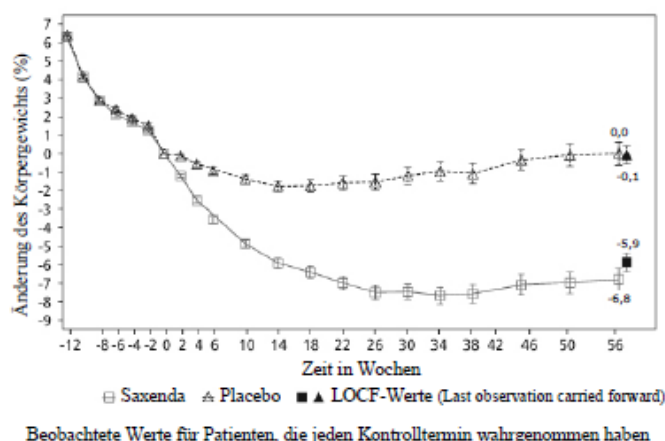


Abbildung 3 Änderung des Körpergewichts (%) im Zeitverlauf in Studie 4 gegenüber der Randomisierung (Woche 0)

Vor Woche 0 bestand die Behandlung der Patienten nur aus kalorienarmer Diät und körperlicher Aktivität. In Woche 0 wurden die Patienten randomisiert der Behandlungsgruppe mit Liraglutid oder Placebo zugeteilt.

Immunogenität

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid gegen Liraglutid gerichtete Antikörper bilden. In klinischen Studien haben 2,5 % der mit Liraglutid behandelten Patienten gegen Liraglutid gerichtete Antikörper entwickelt. Die Bildung von Antikörpern ist nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Liraglutid verbunden.

Kardiovaskuläre Bewertung

Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) wurden von einer externen unabhängigen Expertengruppe beurteilt und als nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod definiert. In allen Langzeitstudien mit Liraglutid traten 6 MACE bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, und 10 MACE bei mit Placebo behandelten Patienten auf. Die Hazard Ratio und 95 % KI ist 0,33 [0,12; 0,90] für Liraglutid gegenüber Placebo. In klinischen Phase-3-Studien wurde bei Behandlung mit Liraglutid eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert in Höhe von 2,5 Schlägen pro Minute beobachtet (in allen Studien zwischen 1,6 und 3,6 Schlägen pro Minute). Die Herzfrequenz erreichte nach etwa 6 Wochen einen Höchstwert. Die langfristige klinische Auswirkung dieser durchschnittlichen Erhöhung der Herzfrequenz ist nicht erwiesen. Die Herzfrequenzänderung war nach Absetzen von Liraglutid reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

In die *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) Studie waren 9 340 Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes eingeschlossen. Die überwiegende Mehrheit hatte bereits eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten wurden randomisiert entweder Liraglutid, mit einer täglichen Dosis von bis zu 1,8 mg (4 668), oder Placebo (4 672), beides vor dem Hintergrund einer Standardtherapie, zugeteilt.

Die Dauer des Beobachtungszeitraums lag zwischen 3,5 und 5 Jahren. Das Durchschnittsalter war 64 Jahre und der durchschnittliche BMI 32,5 kg/m². Der HbA_{1c}-Ausgangswert war im Mittel 8,7 und hat sich nach 3 Jahren bei Patienten, die einer Behandlung mit Liraglutid zugeordnet waren, um 1,2% verbessert und um 0,8 % bei Patienten, die einer Behandlung mit Placebo zugeordnet waren. Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall.

Liraglutid reduzierte signifikant die Rate schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (primäre Endpunkt-Ereignisse, MACE) gegenüber Placebo (3,41 gegenüber 3,90 pro 100 Patientenjahre der Beobachtung in der Liraglutid- gegenüber der Placebogruppe) mit einer Risikoreduktion von 13 %, HR (Hazard Ratio) 0,87, [0,78; 0,97] [95 % KI] (p = 0,005) (siehe Abbildung 4).

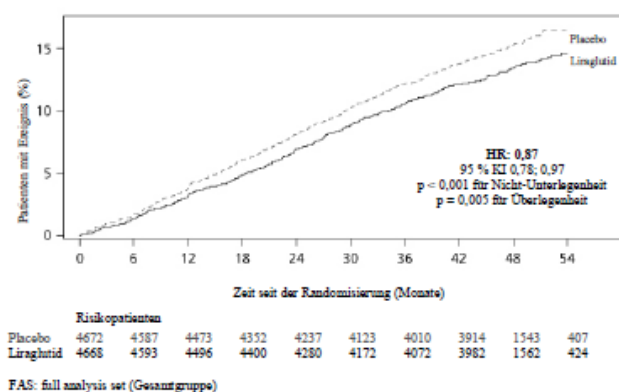


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Auftreten eines ersten MACE – FAS Population

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Liraglutid als Injektion eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Adipositas gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid als Injektion versus Placebo bezüglich Gewichtsreduktion bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Adipositas untersucht wurde, war Liraglutid als Injektion Placebo hinsichtlich der Gewichtsreduktion (beurteilt als BMI-Standard-Deviation-Score) nach 56 Wochen Behandlung überlegen (Tabelle 9).

Mit Liraglutid erreichte ein größerer Anteil von Patienten BMI-Reduktionen $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ als mit Placebo, sowie stärkere Reduktionen des mittleren BMI und Körpergewichts (Tabelle 9). 26 Wochen nachdem das Studienpräparat abgesetzt wurde, wurde für Liraglutid gegenüber Placebo eine erneute Gewichtszunahme beobachtet (Tabelle 9).

Tabelle 9 Studie 4180: Veränderungen des Körpergewichts und des BMI gegenüber dem Ausgangswert nach 56 Wochen und Veränderung des BMI-SDS von Woche 56 bis Woche 82

	Liraglutid Injektion (N=125)	Placebo (N=126)	Liraglutid Injektion gegenüber Placebo
BMI SDS			
Ausgangswert, BMI-SDS (SA)	3.14 (0.65)	3.20 (0.77)	
Mittlere Veränderung in Woche 56 (95 % KI)	-0.23	-0.00	-0.22* (-0.37; -0.08)
Woche 56, BMI-SDS (SA)	2.88 (0.94)	3.14 (0.98)	

Mittlere Veränderung von Woche 56 zu Woche 82, BMI-SDS (95 % KI)	0.22	0.07	0.15** (0.07; 0.23)
Körpergewicht			
Ausgangswert, kg (SA)	99.3 (19.7)	102.2 (21.6)	-
Mittlere Veränderung in Woche 56, % (95 % KI)	-2.65	2.37	-5.01** (-7.63; -2.39)
Mittlere Veränderung in Woche 56, kg (95 % KI)	-2.26	2.25	-4.50** (-7.17; -1.84)
BMI			
Ausgangswert, kg/m ² (SA)	35.3 (5.1)	35.8 (5.7)	-
Mittlere Veränderung in Woche 56, kg/m ² (95 % KI)	-1.39	0.19	-1.58** (-2.47; -0.69)
Anteil der Patienten mit ≥ 5 % Reduktion des Ausgangs-BMI in Woche 56, % (95 % KI)	43.25	18.73	3.31** (1.78; 6.16)

Vollständiges Auswertungskollektiv. Für den BMI-SDS, das Körpergewicht und den BMI handelt es sich bei den Ausgangswerten um Mittelwerte, die Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 56 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Quadrate) und die Behandlungsvergleiche in Woche 56 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für den BMI-SDS sind die Werte in Woche 56 Mittelwerte, die Veränderungen von Woche 56 bis Woche 82 sind geschätzte Mittelwerte (kleinste Quadrate) und die Behandlungsvergleiche in Woche 82 sind geschätzte Behandlungsunterschiede. Für die Anteile der Patienten, die ihren Ausgangs-BMI ≥ 5 %/ ≥ 10 % verringern, sind die geschätzten Odds Ratios angegeben. Fehlende Beobachtungen wurden vom Placeboarm basierend auf dem multiplen (x100) Jump-to-Reference-Imputationsansatz fortgeschrieben.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. KI=Konfidenzintervall. SA=Standardabweichung.

In Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöhten 103 Patienten (82,4 %) die Dosis und behielten eine Dosis von 3,0 mg bei, 11 Patienten (8,8 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 2,4 mg bei, 4 Patienten (3,2 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 1,8 mg bei, 4 Patienten (3,2 %) erhöhten und behielten eine Dosis von 1,2 mg bei und 3 Patienten (2,4 %) blieben bei der Dosis von 0,6 mg. Nach 56 Wochen Behandlung wurden keine Auswirkungen auf das Wachstum oder die pubertäre Entwicklung festgestellt.

Eine für 16 Wochen doppelblinde und für 36 Wochen unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid als Injektion bei pädiatrischen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom und Adipositas zu beurteilen. Die Studie schloss 32 Patienten zwischen 12 bis < 18 Jahren (Teil A) und 24 Patienten zwischen 6 bis < 12 Jahren (Teil B) ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Liraglutid oder Placebo zu erhalten. Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg starteten die Dosisescalation mit einer niedrigeren Dosis von 0,3 mg anstelle von 0,6 mg und erhöhten die maximale Dosis auf 2,4 mg. Die geschätzten Behandlungsunterschiede hinsichtlich des mittleren BMI-SDS in Woche 16 (Teil A: -0,20 gegenüber -0,13; Teil B: -0,50 gegenüber -0,44) und Woche 52 (Teil A: -0,31 gegenüber -0,17; Teil B: -0,73 gegenüber -0,67) waren für Liraglutid und Placebo ähnlich. In der Studie wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Liraglutid nach subkutaner Gabe war langsam, Maximalkonzentrationen wurden ungefähr 11 Stunden nach der Dosierung erreicht. Nach Anwendung von 3 mg Liraglutid

bei adipösen Patienten (BMI 30–40 kg/m²) erreichte die durchschnittliche Steady State-Konzentration (AUC_{τ/24}) von Liraglutid etwa 31 nmol/l. Die Liraglutid-Exposition erhöhte sich proportional zur Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit von Liraglutid nach subkutaner Gabe liegt bei ungefähr 55 %.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Gabe beträgt 20–25 l (bei einer Person, die etwa 100 kg wiegt). Liraglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 98 %).

Biotransformation

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von [3H]-Liraglutid bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen ($\leq 9\%$ und $\leq 5\%$ der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma).

Elimination

Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine endogen metabolisiert, ohne ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg. Nach einer Dosis [3H]-Liraglutid wurde kein intaktes Liraglutid in Urin oder Fäzes nachgewiesen. Nur ein geringer Teil der eingesetzten Radioaktivität wurde als Liraglutid-verwandte Metabolite in Urin oder Fäzes ausgeschieden (6 % bzw. 5 %). Die Radioaktivität in Urin und Fäzes wurde hauptsächlich in den ersten 6–8 Tagen ausgeschieden und stimmte jeweils mit den drei Nebenmetaboliten überein.

Die mittlere Clearance nach subkutaner Gabe von Liraglutid beträgt ungefähr 0,9–1,4 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse von übergewichtigen und adipösen Patienten (18 bis 82 Jahre) hat das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich.

Geschlecht

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen haben Frauen eine um 24 % niedrigere gewichtskorrigierte Clearance von Liraglutid als Männer. Ausgehend von den Expositions-Wirkungs-Daten ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen bei übergewichtigen und adipösen weißen, schwarzen, asiatischen und lateinamerikanischen/nicht-lateinamerikanischen Patienten hat die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Körpergewicht

Die Exposition gegenüber Liraglutid nimmt mit zunehmendem Ausgangskörpergewicht ab. Nach Beurteilung der Expositions-Wirkungs-Daten der klinischen Studien ermöglichte die Tagesdosis

von 3,0 mg Liraglutid eine angemessene systemische Exposition in einem Körpergewichtsbereich von 60–234 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 234 kg wurde die Liraglutid-Exposition nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosis-Studie (0,75 mg) wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13–23 % vermindert. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Einzeldosis-Studie (0,75 mg) war bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50–80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30–50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 26% vermindert.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Eigenschaften für Liraglutid 3,0 mg wurden in klinischen Studien bei jugendlichen Patienten mit Adipositas im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (134 Patienten, Körpergewicht 62–178 kg) bewertet. Die Liraglutid-Exposition bei Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahre) war ähnlich der bei Erwachsenen mit Adipositas.

Außerdem wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften in einer klinisch-pharmakologischen Studie mit Jugendlichen im Alter von 7–11 Jahren beurteilt (13 Patienten, Körpergewicht 54–87 kg). Es wurde festgestellt, dass die Exposition nach 3,0 mg Liraglutid zwischen Kindern im Alter von 7–11 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Adipositas vergleichbar ist, wenn hinsichtlich des Körpergewichtes adjustiert wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit

der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

Bei juvenilen Ratten verursachte Liraglutid bei klinisch relevanten Expositionen eine Verzögerung der sexuellen Reifung bei männlichen wie auch weiblichen Tieren. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkung auf die Fertilität und die Reproduktionskapazität beider Geschlechter, auch nicht auf die Fähigkeit der weiblichen Tiere, eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Propylenglycol

Phenol

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure 1,825 % (zur pH Wert Einstellung)

Natriumhydroxid-Lösung (2 %) (zur pH Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Werden Nevolat Substanzen hinzugefügt, können diese zu einer Degradation von Liraglutid führen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nach Anbruch: Unter 30 °C lagern oder im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Patrone (Typ-1-Glas) mit einem Brombutyl-Kolbenstopfen und einer runden, mit Aluminium ausgekleideten Dichtung, die in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen mit einer Polypropylen-Kappe eingebaut ist.

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung und kann Dosen von 0,6 mg, 1,2 mg und 1,8 mg, 2,4 mg und 3,0 mg abgeben.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 5 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nevolat darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht. Einmal gefrorenes Nevolat darf nicht mehr verwendet werden.

Nevolat kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit BD Ultra-Fine oder NovoTwist Einweg-Nadeln entwickelt.

Nadeln sind nicht enthalten.

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern. Dies beugt Kontamination, Infektion und Austreten von Flüssigkeit vor. Außerdem wird dadurch eine genaue Dosierung sichergestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstr. 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7012086.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig