

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Victoza 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 6 mg liraglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia 3 ml:ssa.

* Ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai melkein väritön, isotoninen liuos, pH = 8,15.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Victoza on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, joilla on riittämättömässä hoitotasapainossa oleva tyyppi 2 diabetes, ruokavalion ja liikunnan lisänä

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena intoleranssin tai vasta-aiheiden vuoksi.
- muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden lisänä.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Gastrointestinaalisen siedettävyyden parantamiseksi aloitusannos on 0,6 mg liraglutidia vuorokaudessa. Aikaisintaan viikon kuluttua annosta tulee suurentaa 1,2 mg:aan. Jotkut potilaat hyötyvät annoksen suurentamisesta 1,2 mg:sta 1,8 mg:aan, ja kliinisen vasteen perusteella annosta voidaan suurentaa aikaisintaan viikon kuluttua 1,8 mg:aan glukoositasapainon parantamiseksi edelleen. Yli 1,8 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella.

Kun Victoza lisätään sulfonyyliureaan tai insuliiniin, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä tulee harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4). Yhdistelmähoito sulfonyyliurean kanssa soveltuu vain aikuisille potilaille.

Verensokerin omaseurantaa ei tarvita Victoza-annoksen säätämiseksi. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi, erityisesti kun Victoza-hoito aloitetaan ja insuliiniannosta pienennetään. Insuliiniannoksen pienentämiseen suositellaan asteittaista lähestymistapaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kokemusta loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien hoidosta ei ole eikä Victoza-valmistetta sen vuoksi suositella näille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Victoza-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla. Tietoja valmisteen käytöstä alle 10-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Victoza-valmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Victoza annetaan kerran vuorokaudessa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, riippumatta aterioista. Se voidaan pistää ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteen. Pistoskohtaa ja -ajoitusta voidaan muuttaa tarvitsematta säätää annosta. On kuitenkin suositeltavaa, että Victoza pistetään suunnilleen samaan aikaan päivästä, kun pistokselle on valittu sopivin ajankohta. Lisätietoja annostuksesta on kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liraglutidia ei saa käyttää tyypin 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Liraglutidi ei korvaa insuliinia. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole hoitokokemusta, ja sen vuoksi liraglutidia ei suositella käytettäväksi näille potilaille.

Valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai diabeettinen gastropareesi, on niukasti kokemusta. Liraglutidia ei suositella näille potilaille, koska sen käyttöön liittyy ohimeneviä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille tulee kertoa akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, liraglutidilääkitys tulee keskeyttää. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, liraglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kilpirauhassairaus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu esiintyneen kilpirauhaseen kohdistuvia haittatapahtumia, kuten struunaa, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kilpirauhassairaus. Liraglutidia pitää siksi käyttää varoen näillä potilailla.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat liraglutidia yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.8). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta pienentämällä.

Kuivuminen

Liraglutidilla hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen merkkejä ja oireita kuivumisesta, mukaan lukien munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Liraglutidilla hoidettaville potilaille tulee kertoa mahdollisesta kuivumisriskistä, joka liittyy ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin, ja heitä pitää ohjeistaa ryhtymään varotoimiin nestevajauksen estämiseksi.

Apuaineet

Victoza sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten mukaan liraglutidilla on hyvin vähäinen potentiaali aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden sytokromi P450 -entsyymien välityksellä metaboloituvien ja plasmaproteiiniin sitoutumiseen vaikuttavien aineiden kanssa.

Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu kliinisesti merkitsevää imeytymisviivettä, ja sen vuoksi annoksen säätämistä ei tarvita. Muutama harva liraglutidilla hoidettu potilas raportoi vähintään yhdestä vaikeasta ripulijaksosta. Ripuli voi vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois varfariinin ja muiden sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka liukenevat heikosti tai joilla on kapea terapeutinen indeksi. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin liraglutidihoidon alussa.

Parasetamoli

Liraglutidi ei muuttanut parasetamolin kokonaisaltistusta 1000 mg:n parasetamolikerta-annoksen jälkeen. Parasetamolin C_{max} pieneni 31 % ja mediaani- t_{max} viivästyi enintään 15 minuuttia. Samanaikaisesti annettavan parasetamolin annosta ei tarvitse muuttaa.

Atorvastatiini

Liraglutidi ei muuttanut kliinisesti merkitsevissä määrin atorvastatiinin kokonaisaltistusta 40 mg:n atorvastatiinikerta-annoksen jälkeen. Siksi atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun se annetaan liraglutidin kanssa. Atorvastatiinin C_{max} pieneni 38 % ja mediaani- t_{max} viivästyi 1 tunnista 3 tuntiin, kun atorvastatiinia annettiin yhdessä liraglutidin kanssa.

Griseofulviini

Liraglutidi ei muuttanut griseofulviinin kokonaisaltistusta 500 mg:n griseofulviinikerta-annoksen jälkeen. Griseofulviinin C_{max} suureni 37 %, mediaani- t_{max} ei muuttunut. Griseofulviinin ja muiden heikosti liukenevien ja solukalvoja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

Digoksiini

Liraglutidin anto digoksiinin (kerta-annos 1 mg) kanssa johti digoksiinin AUC-arvon pienentymiseen

16 %:lla; C_{\max} pieneni 31 %. Digoksiinin mediaani- t_{\max} viivästyti 1 tunnista 1,5 tuntiin. Näiden tulosten perusteella digoksiinin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lisinopriili

Liraglutidin anto lisinopriilin (kerta-annos 20 mg) kanssa johti lisinopriilin AUC-arvon pientymiseen 15 %:lla; C_{\max} pieneni 27 %. Liraglutidi viivästytti lisinopriilin mediaani- t_{\max} :ia 6 tunnista 8 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin annosta ei tarvitse muuttaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Liraglutidi pienensi etinyyliestradiolin C_{\max} -arvoa 12 % ja levonorgestreelin C_{\max} -arvoa 13 % ehkäisyvalmisteiden kerta-annoksen jälkeen. Liraglutidi viivästytti kummankin aineen t_{\max} -aikaa 1,5 h. Liraglutidilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä myöskään levonorgestreelin kokonaisaltistukseen. Liraglutidin samanaikaisen käytön ei siis odoteta vaikuttavan ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Insuliini

Liraglutidin ja detemirinsuliinin välillä ei todettu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun detemirinsuliinia annosteltiin kerta-annoksena 0,5 U/kg tyyppin 2 diabeetikoille, joiden liraglutidihoito annoksella 1,8 mg oli vakaassa tilassa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja liraglutidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Liraglutidia ei tule käyttää raskauden aikana, ja insuliinin käyttöä suositellaan sen sijaan. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Victoza-hoito tulee lopettaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö liraglutidi äidinmaitoon. Eläinkokeissa liraglutidin ja sitä rakenteellisesti muistuttavien metaboliittien siirtyminen äidinmaitoon on ollut vähäistä. Imeväisikäisillä rotanpoikasilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa on todettu hoitoon liittyvää neonataalivaiheen kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Kokemuksen puutteen vuoksi Victoza-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Lukuunottamatta hienoista vähenemistä elävien sikiöiden lukumäärässä, eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Victoza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä. Erityisen tärkeää tämä on silloin, kun Victoza-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Viidessä laajassa kliinisessä faasin 3a pitkäaikaistutkimuksessa 2 500 aikuiselle potilaalle annettiin Victoza-valmistetta joko yksinään tai yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa tai ilman) tai metformiiniin ja rosiglitatsoniin.

Kliinisten tutkimusten aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt: pahoinvointi ja ripuli olivat hyvin yleisiä, kun taas oksentelu, ummetus, vatsakipu ja ruoansulatushäiriö olivat yleisiä. Hoidon alussa näitä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia saattaa olla useammin. Nämä reaktiot vähenevät yleensä muutamassa päivässä tai viikossa hoidon jatkuessa. Myös päänsärky ja nenänielun tulehdus olivat yleisiä. Lisäksi hypoglykemia oli yleinen, ja hyvin yleinen silloin, kun liraglutidia käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Vakavaa hypoglykemiaa on pääasiassa havaittu yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on raportoitu pitkäaikaisissa, kontrolloiduissa faasin 3a tutkimuksissa, LEADER-tutkimuksessa (pitkäaikainen sydän- ja verisuonivaikutustutkimus) ja spontaaneissa (kauppaantuonnin jälkeisissä) ilmoituksissa. Esiintymistiheydet kaikkiin tapahtumiin on laskettu pohjautuen niiden ilmaantuvuuteen kliinisissä faasin 3a tutkimuksissa.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset faasin 3a kontrolloiduista pitkäaikaistutkimuksista, pitkäaikaisesta sydän- ja verisuonivaikutustutkimuksesta (LEADER-tutkimus) ja spontaanit (kauppaantuonnin jälkeiset) ilmoitukset

MedDRA elinjärjestelmä-luettelo	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Nenänielun tulehdus Keuhkoputkentulehdus			
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypoglykemia Ruokahaluttomuus Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen		
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus			
Sydän		Nopeutunut sydämen syke			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Dyspepsia Ylävatsan kivut Ummetus Mahatulehdus Ilmavaivat Vatsan turvotus Gastroesophageali-	Viivästynyt mahan tyhjeneminen	Suolitukos	Haimatulehdus (nekrotisoiva haimatulehdus mukaan lukien)

		nen refluksitauti Epämukavuuden tunne vatsassa Hammassärky			
Maksa ja sappi			Sappikivitauti Sappirakkotulehdus		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Urtikaria Kutina		
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten toimintahäiriö Akuutti munuaisten vajaatoiminta		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Pistospaikan reaktiot	Huonovointisuus		
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo* Suurentunut amylaasiarvo*			

* Kontrolloiduista faasien 3b ja 4 kliinisistä tutkimuksista, joissa niitä mitattiin.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa liraglutidia annettiin yksinään, hypoglykemiaa raportoitiin vähemmän kuin vertailuvalmisteen (glimepiridi) yhteydessä. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuselimistön häiriöt ja infektiot.

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa useimmat vahvistetut hypoglykemia-otaukset olivat lieviä. Vakavia hypoglykemia-otauksia ei todettu tutkimuksessa, jossa liraglutidia käytettiin yksinään. Vakavaa hypoglykemiaa voi esiintyä melko harvinaisena, ja sitä on havaittu pääasiassa silloin, kun liraglutidia on käytetty yhdessä sulfonyyliurean kanssa (0,02 tapahtumaa potilasvuotta kohden). Vakavaa hypoglykemiaa todettiin hyvin harvoin (0,001 tapahtumaa potilasvuotta kohden), kun liraglutidia käytettiin yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa. Perusinsuliinin ja liraglutidin yhdistelmäkäytössä hypoglykemiariiski on pieni (1,0 tapahtumaa per potilasvuosi, ks. kohta 5.1). LEADER-tutkimuksessa vakavia hypoglykemia-otauksia raportoitiin vähemmän liraglutidilla kuin lumelääkkeellä (1,0 vs. 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden, arvioitu ilmaantuvuusuhde 0,69 [0,51–0,93]) (ks. kohta 5.1). Potilailla, joita hoidettiin lähtötilanteessa ja vähintään seuraavat 26 viikkoa sekoiteinsuliinilla, vakavien hypoglykemioiden määrä oli 2,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden molemmilla, sekä liraglutidilla että lumelääkkeellä.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Kun liraglutidia annettiin yhdessä metformiinin kanssa, 20,7 % potilaista raportoi ainakin yhdestä pahoinvointijaksosta ja 12,6 % raportoi ainakin yhdestä ripulijaksosta. Kun liraglutidia annettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa, 9,1 % potilaista raportoi ainakin yhdestä pahoinvointijaksosta ja 7,9 % raportoi ainakin yhdestä ripulijaksosta. Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita ja annoksesta riippuvaisia. Hoidon jatkuessa haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenivät useimmilla pahoinvointia kokeneilla potilailla.

Yli 70-vuotiailla potilailla liraglutidi voi lisätä ruoansulatuselimistön häiriöitä.

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min tai 30–59 ml/min) voi olla enemmän ruoansulatuselimistön häiriöitä, kun heitä hoidetaan liraglutidilla.

Sappikivitauti ja sappirakkotulehdus

Liraglutidilla tehdyissä kontrolloiduissa faasin 3a kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on raportoitu muutamia sappikivitauti- (0,4 %) ja sappirakkotulehdustapauksia (0,1 %). LEADER-tutkimuksessa sappikivitaudin ja sappirakkotulehdusten esiintymistiheys oli liraglutidilla 1,5 % ja 1,1 % ja lumelääkkeellä vastaavasti 1,1 % ja 0,7 % (ks. kohta 5.1).

Lääkityksen lopettaminen

Pitkäaikaisissa (vähintään 26 viikkoa kestäneissä), kontrolloiduissa tutkimuksissa 7,8 % liraglutidihoitoa saaneista potilaista ja 3,4 % vertailuvalmistetta saaneista lopetti lääkeyhdistelmän haittavaikutusten takia. Yleisimpiä liraglutidilääkityksen lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (2,8 %:lla potilaista) ja oksentelu (1,5 %:lla).

Pistoskohdan reaktiot

Kontrolloiduissa, pitkäaikaisissa (vähintään 26 viikkoa kestäneissä) tutkimuksissa pistoskohdan reaktioita raportoitiin esiintyneen noin 2 %:lla Victoza-valmistetta saaneista potilaista. Reaktiot ovat yleensä olleet lieviä.

Haimatulehdus

Joitakin harvoja (< 0,2 %) akuutteja haimatulehdustapauksia on raportoitu Victoza-valmisteella tehtyjen kontrolloitujen, faasin 3 kliinisten pitkäaikaistutkimusten yhteydessä. Haimatulehduksia on raportoitu myös kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. LEADER-tutkimuksessa vahvistettujen akuuttien haimatulehdusten esiintymistiheys oli liraglutidilla 0,4 % ja lumelääkkeellä vastaavasti 0,5 % (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita, mukaan lukien urtikariaa, ihottumaa ja kutinaa, on raportoitu kauppaantuodusta Victoza-valmisteesta.

Harvoja anafylaktisia reaktioita, joissa on lisäoireina esim. matalaa verenpainetta, sydämentykytystä, hengenahdistusta ja turvotusta, on raportoitu Victoza-valmisteen kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. Angioedeemaa on raportoitu harvoja (0,05 %) tapauksia kaikkien Victoza-valmisteen pitkäaikaistutkimusten aikana.

Pediatriiset potilaat

Nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla todettujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat yleisesti ottaen verrattavissa aikuisilla tehtyihin havaintoihin. Vahvistettujen hypoglykemia tapahtumien määrä oli suurempi liraglutidia saaneilla (0,58 tapahtumaa/potilasvuosi) verrattuna lumelääkkeeseen (0,29 tapahtumaa/potilasvuosi). Insuliinihoitoa ennen vahvistettua hypoglykemia tapahtumaa saaneista potilaista tapahtumien määrä oli suurempi liraglutidia saaneilla (1,82 tapahtumaa/potilasvuosi) verrattuna lumelääkkeeseen (0,91 tapahtumaa/potilasvuosi). Liraglutidiryhmässä ei ilmennyt vakavia hypoglykemia tapahtumia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä on raportoitu peräti 40-kertaisia yliannostuksia (72 mg) suositeltuun ylläpitoannokseen nähden. Yleensä potilaat raportoivat voimakasta pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kukaan potilaista ei raportoinut vaikeaa hypoglykemiaa. Kaikki potilaat toipuivat ilman komplikaatioita. Yliannostustapauksissa tulee aloittaa asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit. ATC-koodi: A10BJ02

Vaikutusmekanismi

Liraglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 97 %:sesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Se sitoutuu GLP-1-reseptoreihin ja aktivoi niitä. GLP-1-reseptori on luontaisen GLP-1:n kohde. GLP-1 on endogeeninen inkretiinihormoni, joka lisää glukoosista riippuvaista insuliinin eritystä haiman beetasoluista. Liraglutidin farmakokineettiset ja farmakodynaamiset ominaisuudet eroavat luontaisesta GLP-1:stä siten, että liraglutidi voidaan antaa kerran vuorokaudessa. Subkutaanista antoa seuraava pitkäaikaisvaikutus perustuu kolmeen mekanismiin: molekyylien yhteenliittymiseen (joka mahdollistaa hitaan imeytymisen), albumiiniin sitoutumiseen, sekä parempaan entsyymaattiseen vakauteen dipeptidyylipeptidaasi-4:ää (DPP-4) ja neutraalia endopeptidaasia (NEP) vastaan, mikä pidentää puoliintumisaikaa plasmassa.

Liraglutidin vaikutus välittyy spesifisen GLP-1-reseptori-interaktion välityksellä ja johtaa syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) määrän lisääntymiseen. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä glukoosista riippuvaisesti. Samanaikaisesti se vähentää myös glukagonin liiallista eritystä, samoin glukoosista riippuvaisesti. Kun verengluukoosi on korkea, liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja estää glukagonin eritystä. Hypoglykemian aikana se puolestaan vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen. Verengluukoosia alentavaan vaikutukseen liittyy myös lievä mahan tyhjenemisen hidastuminen. Liraglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä näläntunnetta ja elimistön energiansaantia, GLP-1 on fysiologinen ruokahalun ja ravinnonoton säätelijä, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta täysin.

Eläinkokeissa liraglutidi, perifeerisesti annettuna, kulkeutui tiettyihin aivojen alueisiin, jotka osallistuvat ruokahalun säätelyyn. Liraglutidi lisäsi GLP-1-reseptorin (GLP-1R) spesifin aktivoinnin kautta kylläisyyttä ja vähensi nälkäsignaaleja, mikä johti painon laskuun.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät myös tietyissä kohdissa sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Ateroskleroosia tutkivissa hiirimalleissa liraglutidi ehkäisi aorttialueen etenemistä ja vähensi plakin tulehdusta. Lisäksi liraglutidilla oli hyödyllinen vaikutus plasman lipideihin. Liraglutidi ei vähentänyt plakin kokoa jo muodostuneissa plakeissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Liraglutidin vaikutus kestää 24 tuntia ja se parantaa tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien glukoositasapainoa laskemalla paastoverengluukoosia ja aterianjälkeistä verengluukoosia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa.

Viidessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa, kliinisessä faasin 3a aikuisille tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin liraglutidin vaikutusta glukoositasapainoon (taulukko 2). Liraglutidihoito paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi glykohemoglobiinia (HbA_{1c}), paastoplasman glukoosia ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna.

Näihin tutkimuksiin osallistui 3 978 tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavaa potilasta (heistä 2 501 sai liraglutidia), joista miehiä oli 53,7 % ja naisia 46,3 %. Potilaista 797 oli 65-vuotiaita tai vanhempia (heistä 508 sai liraglutidia) ja 113 oli 75-vuotiaita tai vanhempia (heistä 66 sai liraglutidia).

Liraglutidilla on tehty lisätutkimuksia, joissa oli 1 901 potilasta neljässä avoimessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (464, 658, 323 ja 177 potilasta per tutkimus) ja yhdessä

kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (potilaita, joilla oli tyyppin 2 diabetes mellitus ja keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (279 potilasta)).

Liraglutidilla tehtiin myös laaja sydän- ja verisuonivaikutustutkimus (LEADER-tutkimus), jossa oli 9 340 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes mellitus ja korkea sydän- ja verisuonitautien riski.

- Glukoositasapaino

Monoterapia

Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu joko ruokavaliolla ja liikunnalla tai yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä (annos korkeintaan puolet enimmäisannoksesta), 52 viikkoa kestänyt liraglutidi yksinään annettuna sai aikaan tilastollisesti merkitsevän ja pysyvän HbA_{1c}-arvojen laskun verrattuna glimepiridi 8 mg -valmisteeseen (-0,84 % 1,2 mg:lla, -1,14 % 1,8 mg:lla vs -0,51 % vertailuvalmisteella) (taulukko 2).

Yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa

Kun liraglutidia annettiin 26 viikon ajan yhdistelmähoitona metformiinin, glimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin tai SGLT2:n estäjän ± metformiinin kanssa, se sai aikaan tilastollisesti merkitsevän ja pysyvän HbA_{1c}-arvojen laskun verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä (taulukko 2).

Taulukko 2 Liraglutidi kliinisissä faasin 3 -tutkimuksissa yksinään annettuna (52 viikkoa) ja yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (26 viikkoa)

	N	Keskimääräinen lähtötason HbA _{1c} (%)	Keskimääräinen HbA _{1c} :n muutos lähtötasosta (%)	Potilaat (%), jotka saavuttivat arvon HbA _{1c} <7%	Keskimääräinen paino (kg) lähtötasossa	Keskimääräinen painon muutos lähtötasosta (kg)
<i>Monoterapia</i>						
Liraglutidi 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutidi 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepiridi 8 mg/vrk	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk)</i>						
Liraglutidi 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutidi 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Lumelääke	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepiridi 4 mg/vrk	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Lisättyinä glimepiridiin (4 mg/vrk)</i>						
Liraglutidi 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutidi 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Lumelääke	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitasoni 4 mg/vrk	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
<i>Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk) + rosiglitasoniin (4 mg kahdesti päivässä)</i>						
Liraglutidi 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutidi 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Lumelääke	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
<i>Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk) + glimepiridiin (4 mg/vrk)</i>						
Liraglutidi 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Lumelääke	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Glargininsuliini ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
<i>Lisättyinä SGLT2:n estäjään⁵ ± metformiiniin (≥ 1 500 mg/vrk)</i>						

Liraglutidi 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Lumelääke	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Paremmuus ($p < 0,01$) vs aktiivinen vertailuvalmiste; **Paremmuus ($p < 0,0001$) vs aktiivinen vertailuvalmiste; ***Paremmuus ($p < 0,001$) vs aktiivinen vertailuvalmiste, [†]Vertailukelpoisuus ($p < 0,0001$) vs aktiivinen vertailuvalmiste

¹kaikki potilaat; ²aiemmin monoterapia suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä; ³aiemmin ruokavaliolla hoidetut potilaat

⁵Victoza-valmistetta lisättyä SGLT2:n estäjään tutkittiin kaikilla SGLT2:n estäjän hyväksytyillä annoksilla

⁴glargininsuliinin anto oli sokkouttamaton ja annosten säätämiseksi noudatettiin Glargininsuliinin säätämisohteet -taulukkoa. Glargininsuliinin titrauksen hoiti potilas saatuaan ensin ohjeistuksen tutkijalääkäriltä:

Glargininsuliinin säätämisohteet

Itse mitattu paastoglukoosi	Glargininsuliinin annoksen suurennus (IU)
$\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) tavoite	Ei muutosta
$> 5,5$ ja $< 6,7$ mmol/l (> 100 ja < 120 mg/dl)	0 – 2 IU ^a
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^aTutkijan edellisellä käynnillä antaman yksilöllisen suosituksen mukaan, riippuen esimerkiksi siitä onko potilaalla ollut hypoglykemiaa.

Yhdessä insuliinin kanssa

104 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa 57 % tyyppin 2 diabetespotilaista, joita hoidettiin degludekkinsuliini + metformiini -yhdistelmällä, saavutti tavoitteen $HbA_{1c} < 7$ %. Loput potilaista jatkoivat avoimessa 26 viikon tutkimuksessa ja satunnaistettiin lisäämään liraglutidia tai yksittäisannoksen aspartinsuliinia (isoimman aterian yhteydessä). Degludekkinsuliini + liraglutidi -ryhmässä insuliinin annosta pienennettiin 20 %:lla hypoglykemiariskin minimoimiseksi. Liraglutidin lisääminen johti tilastollisesti merkitsevästi suurempaan HbA_{1c} -arvon laskuun (-0,73 % liraglutidilla vs -0,40 % vertailuvalmisteella) ja painon alenemiseen (-3,03 vs 0,72 kg). Hypoglykemia-epäilyjen määrä (altistuspotilasvuotta kohden) oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi silloin, kun lisättiin liraglutidia kuin silloin, kun lisättiin yksittäisannos aspartinsuliinia (1,0 vs 8,15; suhde: 0,13; 95 % CI: 0,08-0,21).

52 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa detemirinsuliinin lisääminen liraglutidi 1,8 mg:aan ja metformiiniin potilaille, jotka eivät saavuttaneet verensokeritavoitteitaan pelkällä liraglutidilla ja metformiinilla, johti 0,54 % laskuun HbA_{1c} -arvon lähtötasosta verrattuna 0,20 % laskuun liraglutidi 1,8 mg + metformiini -vertailuryhmässä. Saavutettu painonlasku säilyi. Lievien hypoglykemioiden määrässä oli pientä nousua (0,23 vs. 0,03 tapahtumaa/potilasvuosi).

LEADER-tutkimuksessa (katso alakohta Sydän- ja verisuonisairauksien arviointi) 873 potilasta hoidettiin lähtötilanteessa ja vähintään seuraavat 26 viikkoa sekoiteinsuliinilla (suun kautta annosteltavien diabeteslääkkeiden (OAD) kanssa tai ilman). Keskimääräinen HbA_{1c} -arvo oli lähtötilanteessa 8,7 % liraglutidilla ja lumelääkkeellä. Viikon 26 kohdalla, arvioitu keskimääräinen muutos HbA_{1c} -arvossa oli -1,4 % liraglutidille ja -0,5 % lumelääkkeelle vastaten -0,9 % [-1,00; -0,70]_{95% CI}. arvioitua hoitoeroa. Turvallisuusprofiili liraglutidin ja sekoiteinsuliinin yhdistelmälle oli vertailukelpoinen sille mitä havaittiin lumelääkkeen ja sekoiteinsuliinin yhdistelmällä (katso kohta 4.8).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin liraglutidi 1,8 mg tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen, joka annettiin insuliinin ja/tai suun kautta annetun diabeteslääkkeen lisänä potilaille, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen lumelääkettä parempi laskemaan HbA_{1c} -arvoa (-1,05 % vs -0,38 %).

Merkittävästi useampi potilas saavutti alle 7 %:n HbA_{1c} -arvon liraglutidilla kuin lumelääkkeellä (52,8 % vs. 19,5 %). Molemmissa ryhmissä todettiin painonlaskua: -2,4 kg liraglutidilla ja -1,09 kg lumelääkkeellä. Näiden kahden hoitoryhmän välillä oli vastaavat riskit hypoglykemia-epäilyihin. Liraglutidin turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin on todettu muissakin liraglutiditutkimuksissa.

- Niiden potilaiden osuus, joiden HbA_{1c}-arvo aleni
Liraglutidihoito yksinään johti tilastollisesti merkitsevästi suurempaan osuuteen potilaita, jotka saavuttivat 52 viikon aikana HbA_{1c}-arvon ≤ 6,5 % verrattuna potilaisiin, jotka saivat glimepiridiä (37,6 % 1,8 mg:lla ja 28,0 % 1,2 mg:lla vs 16,2 % vertailuvalmisteella).

Kun liraglutidia annettiin yhdessä metformiinin, glimepiridin, metformiinin ja rosiglitasonin tai SGLT2:n estäjän ± metformiinin kanssa, niiden potilaiden osuus, joiden HbA_{1c}-arvo aleni 26 viikon kuluessa ≤ 6,5 %:iin, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin niiden potilaiden, jotka saivat pelkästään näitä lääkkeitä.

- Paastoplasman glukoosi
Liraglutidihoito yksinään ja yhdessä yhden tai kahden suun kautta otettavan diabeteslääkkeen kanssa alensi paastoplasman glukoosiarvoja 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Tämä alenema todettiin kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

- Aterianjälkeinen glukoosi
Liraglutidi alensi aterianjälkeistä glukoosia kaikkien kolmen päivittäisen aterian aikana 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Beetasolufunktio
Liraglutidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu beetasolujen toiminnan paranevan, kun mittareina on käytetty esim. beetasolutoiminnan homeostaasimallimäärittystä (HOMA-B) ja proinsuliini/insuliinisuhdetta. Parantunut ensimmäisen ja toisen vaiheen insuliinieritys 52 viikon liraglutidihoidon jälkeen osoitettiin tyyppin 2 diabetespotilaiden osajoukossa (n=29).

- Paino
Liraglutidihoitoon yhdessä metformiinin, metformiinin ja glimepiridin, metformiinin ja rosiglitasonin tai SGLT2:n estäjän (metformiinin kanssa tai ilman) kanssa liittyi pysyvä 0,86–2,62 kg painon lasku verrattuna lumelääkkeeseen.

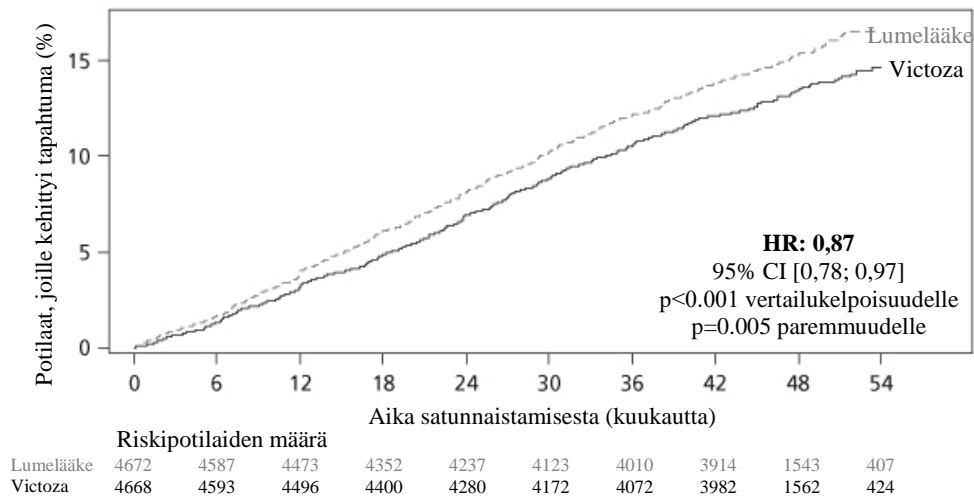
Paino laski sitä enemmän, mitä suurempi potilaan painoindeksi (BMI) oli lähtötilanteessa.

- Sydän- ja verisuonisairauksien arviointi
Kaikki keskipitkä- ja pitkäkestoiset faasin 2 ja faasin 3 tutkimukset (tutkimusten kesto 26–100 viikkoa), joissa oli 5 607 potilasta (3 651 hoidettu liraglutidilla) on analysoitu vakavien, merkittävien sydän- ja verisuoniperäisten haittavaikutusten (sydän- ja verisuonikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) osalta. Post-hoc-analyyseissa ei löytynyt lisääntyneitä sydän- ja verisuoniperäisten päätapahtumien riskiä liraglutidille (ilmaantuvuusuhde 0,75 (95 % CI 0,35; 1,63) verrattuna kaikkiin vertailuvalmisteisiin.

Liraglutidin pitkäaikainen sydän- ja verisuonivaikutustutkimus (LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results)) oli lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus, jossa 9 340 potilasta jaettiin satunnaisesti joko liraglutidi- (4 668) tai lumelääkeryhmään (4 672). Molemmilla ryhmillä oli tavanomainen HbA_{1c} -hoito ja hoito sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin. Ensisijainen päätapahtuma tai vitaalitoimintojen tila tutkimuksen lopussa oli saatavilla tutkimukseen osallistuneista 99,7%:lle liraglutidi-ryhmän ja vastaavasti 99,6% lumelääkeryhmän potilaista. Altistumisen kesto oli vähintään 3,5 vuotta ja enintään 5 vuotta. Tutkimuspopulaatioon kuului ≥65 -vuotiaita potilaita (n=4 329) ja ≥75 -vuotiaita potilaita (n=836), ja potilaita joilla oli lievä (n=3 907), keskivaikea (n=1 934) tai vaikea (n=224) munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta ja keskimääräinen BMI oli 32,5 kg/m². Keskimääräinen diabeteksen kesto oli 12,8 vuotta.

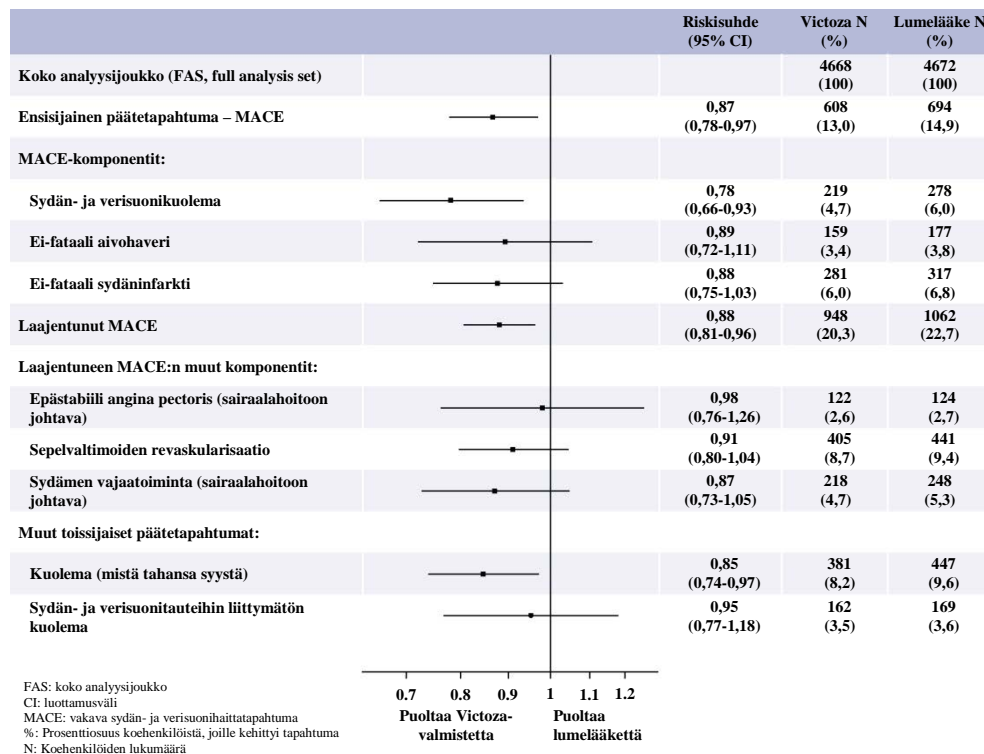
Ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen mihin tahansa vakavaan sydän- ja verisuonihaittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohaveri. Liraglutidi oli parempi verrattuna lumelääkkeeseen MACE-tapahtumien ennaltaehkäisyssä (kuva 1). Arvioitu riskisuhde oli johdonmukaisesti alle 1 kaikissa kolmessa MACE-tapahtumassa.

Liraglutidi vähensi myös merkitsevästi laajentuneiden MACE-tapahtumien riskiä (ensisijainen MACE, sairaalahoitoon johtava epästabili angina pectoris, sepelvaltimoiden revaskularisaatio tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) ja muut toissijaiset päätetapahtumat (kuva 2).



Koko analyysijoukko (FAS: full analysis set).

Kuva 1: Kaplan Meier -kuvaaja, aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan – FAS-joukko



Kuva 2: Forest plot -analyysi yksittäisistä sydän- ja verisuonitapahtumien tyypeistä – FAS-joukko

Merkitsevä ja pysyvä HbA_{1c}-arvon lasku lähtötilanteesta 36 kuukauteen asti oli havaittavissa liraglutidilla verrattuna lumelääkkeeseen, perushoidon lisänä (-1,16% vs. -0,77%, arvioitu hoitiero [estimated treatment difference, ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Lähtötilanteessa insuliininaiveilla potilailla tarve hoidon tehostamiseen insuliinilla laski liraglutidilla 48 % verrattuna lumelääkkeeseen (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Verenpaine ja sydämen syke

Faasin 3a tutkimusten aikana liraglutidi alensi systolista verenpainetta keskimäärin 2,3–6,7 mmHg lähtötasosta. Aktiiviseen vertailuvalmisteeseen nähden alenema oli 1,9–4,5 mmHg. Sydämen sykkeen

keskimääräinen nousu lähtötilanteesta 2–3 lyöntiä/minuutti havaittiin liraglutidilla pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien LEADER. LEADER-tutkimuksessa sydämen syketaajuuden kohoamisella ei havaittu olevan pitkäaikaista kliinistä vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin.

- **Mikrovaskulaaritapahtumien arviointi**

LEADER-tutkimuksessa mikrovaskulaarisiin tapahtumiin kuuluivat nefropaattiset ja retinopaattiset päätapahtumat. Ensimmäiseen mikrovaskulaaritapahtumaan kuluneen ajan (liraglutidi- vs. lumelääkeryhmä) riskisuhde oli HR 0,84 [0,73; 0,97]. Riskisuhde (liraglutidi- vs. lumelääkeryhmä) ensimmäiselle nefropatiatapahtumalle oli 0,78 [0,67; 0,92] ja ensimmäiselle retinopatiatapahtumalle 1,15 [0,87; 1,52].

- **Immunogeenisuus**

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä vaikutuksia, joten potilaille voi kehittyä liraglutidivasta-aineita liraglutidihoidon aikana. Keskimäärin 8,6 %:lle potilaista muodostui vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole todettu heikentävän liraglutidin vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin Victoza 1,8 mg:n tehoa ja turvallisuutta metformiinin ± insuliinin lisänä annettuun lumelääkkeeseen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla, Victoza oli 26 viikon jälkeen lumelääkettä parempi laskemaan HbA_{1c}-arvoa (-1,06, [-1,65, 0,46]). Lisäksi 26 viikon avoimen jatkovaiheen jälkeen hoitojen välinen ero HbA_{1c}-arvon suhteen oli 1,3 %, mikä vahvisti Victoza-valmisteen glukoositasapainoa ylläpitävän vaikutuksen.

Victoza-valmisteen teho- ja turvallisuusprofiili oli verrattavissa Victoza-hoitoa saaneilla aikuisilla todettuun profiiliin. Riittävän glukoositasapainon tai siedettävyyden perusteella 30 % tutkittavista jatkoi 0,6 mg:n annoksen käyttöä, 17 %:lla annos suurennettiin 1,2 mg:aan ja 53 %:lla annos suurennettiin 1,8 mg:aan.

Muut kliiniset tiedot

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin liraglutidin (1,2 mg ja 1,8 mg) ja sitagliptiinin (DPP-4-estäjä, 100 mg) tehoa ja turvallisuutta potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinihoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,5 %). Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen molemmilla annoksilla sitagliptiinihoitoa tilastollisesti parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,24 %, -1,50 % vs -0,90 %; p<0,0001). Liraglutidilla hoidetuilla potilailla paino laski merkittävästi verrattuna sitagliptiinilla hoidettuihin potilaisiin (-2,9 kg ja -3,4 kg vs. -1,0 kg, p<0,0001). Ohimenevää pahoinvointia koki suurempi osuus potilaista, joita hoidettiin liraglutidilla, kuin potilaista, joita hoidettiin sitagliptiinilla (liraglutidi 20,8 % ja 27,1 % vs. sitagliptiini 4,6 %). HbA_{1c}-arvojen lasku ja 26 viikon hoidon jälkeen todettu liraglutidin (1,2 mg ja 1,8 mg) paremmuus sitagliptiiniin nähden jatkui 52 viikon hoidon jälkeen (-1,29 % ja -1,51 % vs. -0,88 %, p<0,0001). Kun potilaita vaihtoi sitagliptiinihoidosta liraglutidihoidon 52 hoitoviikon jälkeen, heidän HbA_{1c}-arvonsa laski tilastollisesti merkitsevästi lisää (-0,24 % ja -0,45 %, 95 % CI: -0,41 – -0,07 ja -0,67 – -0,23) arvioitaessa sitä viikolla 78, mutta virallista verrokkiryhmää ei ollut.

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin kerran päivässä annetun liraglutidi 1,8 mg -annoksen ja kahdesti päivässä annetun eksenatidi 10 mikrog -annoksen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiini- ja/tai sulfonyyliureahoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,3 %). Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen eksenatidihoidon tilastollisesti parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,12 % vs -0,79 %; arvioitu ero hoidossa: -0,33; 95 % CI: -0,47 – -0,18). Potilaista merkitsevästi useampi saavutti alle 7 % HbA_{1c}-arvon liraglutidilla kuin eksenatidilla (54,2 % vs 43,4 %, p=0,0015). Molemmilla hoidoilla paino laski keskimäärin noin 3 kg. Kun potilaita vaihtoi eksenatidi-hoidosta liraglutidihoidon 26 hoitoviikon jälkeen, heidän HbA_{1c}-arvonsa laski tilastollisesti merkitsevästi lisää (-0,32 %, 95 % CI: -0,41 – -0,24) arvioitaessa sitä viikolla 40, mutta virallista

verrokkiryhmää ei ollut. 26 viikon aikana 235:llä liraglutidia käyttävällä potilaalla esiintyi 12 vakavaa tapahtumaa (5,1 %), kun taas eksenatidia käyttäneillä 232:lla potilaalla oli 6 vakavaa haittatapahtumaa (2,6 %). Haittatapahtumat eivät kohdentuneet yhdenmukaisesti tai kaavamaisesti tiettyyn elinjärjestelmäluokkaan.

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin liraglutidi 1,8 mg ja liksisenatidi 20 mikrog -annosten tehoa ja turvallisuutta 404 potilaalla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinihoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,4 %). Liraglutidi oli 26 viikon hoidon jälkeen liksisenatidia parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,83 % vs -1,21 %, p<0,0001). Potilaista merkitsevästi useampi saavutti alle 7 % HbA_{1c}-arvon liraglutidilla kuin liksisenatidilla (74,2 % vs. 45,5 %, p<0,0001), samoin kuin HbA_{1c}-tavoitteen ≤ 6,5 % (54,6 % vs. 26,2 %, p<0,0001). Painon laskua todettiin molemmilla hoidoilla (-4,3 kg liraglutidilla ja -3,7 kg liksisenatidilla). Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia raportoitiin useammin liraglutidihoidossa (43,6 % vs. 37,1 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Liraglutidi imeytyy hitaasti subkutaanisen annon jälkeen. Huippupitoisuus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Liraglutidin arvioitu maksimipitoisuus oli 9,4 nmol/l (keskimääräinen paino noin 73 kg), kun ihon alle annettu kerta-annos oli 0,6 mg. Annoksen ollessa 1,8 mg keskimääräinen vakaan tilan liraglutidipitoisuus (AUC_{τ/24}) oli noin 34 nmol/l (keskimääräinen paino noin 76 kg). Liraglutidialtistus pienenee painon noustessa. Liraglutidialtistus suureni suhteessa annokseen. Liraglutidin AUC-arvon potilaskohtainen variaatiokerroin oli kerta-annoksen jälkeen 11 %.

Liraglutidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus ihonalaisen annon jälkeen on noin 55 %.

Jakautuminen

Ihon alle annetun annoksen näennäinen jakautumistilavuus on 11–17 l. Liraglutidin keskimääräinen jakautumistilavuus laskimonsisäisen annon jälkeen on 0,07 l/kg. Yli 98 % liraglutidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena radioleimattua [³H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallisin ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi metaboliittia (≤9 % ja ≤5 % radioaktiivisesta kokonaisaltistumasta plasmassa). Liraglutidi metaboloituu samalla tavoin kuin suuret proteiinit, eikä mitään tiettyä elintä ole osoitettu pääasialliseksi eliminoitumisreitiksi.

Eliminaatio

[³H]-liraglutidiannoksen jälkeen muuttumatonta liraglutidia ei havaittu virtsassa tai ulosteessa. Vain vähäinen määrä annetusta radioaktiivisuudesta erittyi liraglutidin metaboliiteissa virtsaan (6 %) tai ulosteeseen (5 %). Radioaktiivisuus erittyi virtsaan ja ulosteisiin pääasiallisesti ensimmäisten 6–8 päivän aikana ja vastasi kolmea vähäistä metaboliittia.

Liraglutidin keskimääräinen puhdistuma ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen on noin 1,2 l/h ja eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Terveille koehenkilöille suoritetun farmakokineettisen tutkimuksen sekä 18–80-vuotiaiden potilaiden farmakokineettisistä tiedoista tehdyn populaatioanalyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Mies- ja naispotilaista kerätyn farmakokineettisen tiedon populaatioanalyysin sekä terveille koehenkilöille suoritetun farmakokineettisen tutkimuksen perusteella sukupuolella ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Valkoihoisista ja mustaihoisista sekä aasialaista ja latinalaisamerikkalaista alkuperää olevista henkilöistä tehdyn farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella rodulla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Lihavuus

Farmakokineettisen populaatioanalyysin mukaan painoindeksillä (BMI) ei ole merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa arvioitiin liraglutidin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen oli 13–23 % pienempi, kun potilaalla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Altistuminen oli merkittävästi vähäisempää (44 %), kun potilaalla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -pisteet olivat >9).

Munuaisten vajaatoiminta

Liraglutidille altistuminen oli vähäisempää, kun potilailla oli munuaisten vajaatoimintaa, verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Altistuminen liraglutidille oli 33 % vähäisempää, kun potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CrCl 50–80 ml/min), ja 14 % vähäisempää, kun potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), ja 27 % vähäisempää, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl <30 ml/min) ja 26 % vähäisempää, kun potilaalla oli dialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

26 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min, ks. kohta 5.1), oli samalla tavalla 26 % vähäisempi altistuminen liraglutidille verrattuna erilliseen tutkimukseen tyypin 2 diabeetikoilla, joilla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla. Nuorten ja lasten liraglutidialtistus oli verrattavissa aikuisilla havaittuihin altistuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin ei-letaaleja kilpirauhasen C-solukasvaimia. Rotilla ei todettu NOAEL-arvoa (no observed adverse effect level). Näitä kasvaimia ei havaittu apinoissa 20 kuukauden hoitajakson aikana. Jyrsijöistä tehdyt havainnot johtuvat ei-geenitoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkitys ihmiselle on todennäköisesti pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei ole havaittu.

Eläinkokeet eivät osoittaneet suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta suurimmilla annoksilla esiintyi hieman enemmän varhaisvaiheen sikiökuolemia. Kun Victoza-valmistetta annettiin sikiöään keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneissa. Victoza-valmisteelle altistettujen vastasyntyneiden rottien kasvu hidastui ja pysyi hitaana vieroituksen jälkeen niillä rotilla, jotka oli

altistettu suurille annoksille. Ei ole tiedossa, johtuuko poikasten kasvun hidastuminen suoran GLP-1-vaikutuksen aiheuttamasta maidon saannin vähenemisestä vai vähentyneen energiamäärän aiheuttamasta emon maidontuotannon vähenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Propyleeniglykoli
Fenoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Victoza-valmisteeseen lisätyt aineet voivat aiheuttaa liraglutidin hajoamista. Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käyttöönoton jälkeen: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).
Ei saa jäätyä.
Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa.

Käyttöönoton jälkeen: Säilytä alle 30°C tai säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä.

Suojaa valmiste valolta pitämällä kynän suojus paikallaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampulli (tyypin I lasia) sisältää bromobutyylistä valmistetun männän ja bromobutyylistä/polyisopreenista valmistetun laminoitua kumisulkimen. Sylinteriampulli on esitäytetyssä kynässä (kertakäyttöinen olefiinimuovista ja polyasetaalista valmistettu moniannoskynä).

Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta, ja kynästä saa 30 kpl 0,6 mg:n annoksia, 15 kpl 1,2 mg:n annoksia tai 10 kpl 1,8 mg:n annoksia.

Pakkauskoot ovat 1, 2, 3, 5 ja 10 esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Victoza-liuosta ei tule käyttää, jos se ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä. Jäätynyttä Victoza-valmistetta ei saa käyttää.

Victoza-valmisteen pistämiseen voi käyttää enintään 8 mm:n pituisia ja ohuimmillaan 32 G läpimittaisia neuloja. Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa.

Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Potilasta tulee neuvua hävittämään injektioneula paikallisten vaatimusten mukaisesti aina pistoksen jälkeen ja säilyttämään kynä ilman neulaa. Näin ehkäistään kontaminoitumista, infektoita ja liuoksen vuotamista ulos kynästä. Samalla varmistetaan, että annostus on oikea.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/529/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. kesäkuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c (7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Victoza 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Liraglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

1 ml sisältää 6 mg liraglutidia. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia,

3. LUETTELO APUAINEISTA

dinatriumfosfaattidihydraattia, propyleeniglykolia, fenolia, injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 kynä
2 kynää
3 kynää
5 kynää
10 kynää

Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta, kynästä saa 30 kpl 0,6 mg:n annoksia, 15 kpl 1,2 mg:n annoksia tai 10 kpl 1,8 mg:n annoksia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

Victoza-kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa. Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitä kynä 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30°C tai jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä kynän suojus paikallaan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/529/001 1 x 3 ml
EU/1/09/529/002 2 x 3 ml
EU/1/09/529/003 3 x 3 ml
EU/1/09/529/004 5 x 3 ml
EU/1/09/529/005 10 x 3 ml

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Victoza

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN NIMILIPPU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Victoza 6 mg/ml injektioneste
Liraglutidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Victoza 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä Liraglutidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Victoza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Victoza-valmistetta
3. Miten Victoza-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Victoza-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Victoza on ja mihin sitä käytetään

Victoza sisältää vaikuttavana aineena liraglutidia. Se auttaa kehoasi alentamaan verensokeriasi vain silloin, kun verensokeri on liian korkealla. Se myös hidastaa ruoan kulkua mahalaukun läpi ja voi auttaa ehkäisemään sydänsairauksia.

Victoza-valmistetta käytetään yksinään, jos verensokeriasi ei pystytä kunnolla alentamaan pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla etkä voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke).

Victoza-valmistetta käytetään muiden diabeteslääkkeiden kanssa silloin, kun ne eivät riitä alentamaan verensokeritasojasi. Niihin voi sisältyä:

- suun kautta otettavat diabeteslääkkeet (kuten metformiini, pioglitatsoni, sulfonyyliurea, natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjä) ja/tai insuliini.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Victoza-valmistetta

Älä käytä Victoza-valmistetta

- jos olet allerginen liraglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa:

- ennen kuin käytät Victoza-valmistetta.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Tätä valmistetta ei saa käyttää, jos sinulla on tyypin 1 diabetes (kehosi ei tuota lainkaan insuliinia) tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, jossa verensokeri on korkealla ja hengittäminen on vaivalloista). Se ei ole insuliini eikä sitä sen vuoksi saa käyttää insuliinin korvikkeena.

Victoza-valmisteen käyttöä ei suositella, jos tarvitset dialyysia.

Victoza-valmisteen käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Victoza-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta.

Tämän valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea vatsa- tai suolisto-ongelma, joka aiheuttaa vatsan viivästyneen tyhjenemisen (gastropareesi), tai tulehduksellinen suolistosairaus.

Jos sinulla on äkillisen haimatulehduksen oireita, kuten jatkuvaa, kovaa vatsakipua, kerro siitä välittömästi lääkärillesi (ks. kohta 4).

Jos sinulla on kilpirauhassairaus, kuten kilpirauhaskyhyjä ja kilpirauhasen laajentuma, ota yhteys lääkäriisi.

Aloittaessasi Victoza-hoidon voit joissain tapauksissa kärsiä nestehukasta/kuivumisesta, esim. jos oksentelet, voit pahoin ja sinulla on ripuli. On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla runsaasti. Ota yhteys lääkäriisi, jos sinulla on kysyttävää tästä.

Lapset ja nuoret

Victoza-valmistetta voidaan käyttää nuorille ja 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Tietoja valmisteen käytöstä alle 10-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla.

Muut lääkevalmisteet ja Victoza

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät lääkettä, jonka vaikuttava aine on jokin seuraavista:

- Sulfonyyliurea (kuten glimepiridi tai glibenklamidi) tai insuliini. Sinulle voi kehittyä hypoglykemia (matala verensokeri), kun käytät Victoza-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, koska sulfonyyliureat ja insuliini lisäävät hypoglykemian riskiä. Kun aloitat ensimmäistä kertaa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä, lääkärisi voi kehottaa sinua pienentämään sulfonyyliurean tai insuliinin annosta. Katso tietoja matalan verensokerin oireista ja merkeistä kohdasta 4. Jos otat myös sulfonyyliureaa (kuten glimepiridiä tai glibenklamidia) tai insuliinia, lääkäri voi pyytää sinua tarkistamaan verensokeritasosi. Se auttaa lääkäriäsi päättämään, pitääkö sulfonyyliurean tai insuliinin annosta muuttaa.
- Jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, kuinka insuliinin annosta pienennetään, ja suosittelee seuraamaan verensokeria useammin, jotta vältät hyperglykemian (korkean verensokerin) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, jota esiintyy, kun elimistö ei pysty pilkkomaan glukoosia insuliinin vähäisen määrän vuoksi).
- Varfariini tai muut suun kautta otettavat verenhyyttymisen estolääkkeet. Tarvitaan mahdollisesti tiheämpiä verikokeita veren hyyttymiskyvyn määrittämiseksi.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemista. Victoza-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, aiheuttaako se vaaraa syntymättömälle lapsellesi.

Ei tiedetä, erittykö Victoza äidinmaitoon, joten älä käytä tätä valmistetta, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Matala verensokeri (hypoglykemia) voi alentaa keskittymiskykyäsi. Vältä ajamista tai käyttämistä koneita, jos tunnet hypoglykemian oireita. Katso matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Pyydä lääkäriltäsi lisätietoja.

Tärkeää tietoa joistakin Victoza-valmisteen aineosista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Victoza-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

- Aloitusannos on 0,6 mg kerran päivässä vähintään viikon ajan.
- Lääkärisi kertoo sinulle, milloin annosta lisätään 1,2 mg:aan kerran päivässä.
- Lääkärisi voi lisätä annosta vielä 1,8 mg:aan kerran päivässä, jos verensokeriasi ei saada riittävän hyvälle tasolle 1,2 mg:n annoksella.

Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Victoza annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisesti). Älä pistä sitä verisuoneen tai lihakseen. Parhaat pistosalueet ovat reiden etuosa, vyötärön etuosa (vatsa) tai olkavarsi.

Voit ottaa pistoksen mihin tahansa aikaan päivästä, ateriosta riippumatta. Kun olet valinnut sopivimman ajan, on suositeltavaa, että otat Victoza-pistoksen suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Ennen kuin käytät kynää ensimmäisen kerran, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten sitä käytetään. Tämän pakkausselosteen toisella puolella on yksityiskohtaiset käyttöohjeet.

Jos käytät enemmän Victoza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Victoza-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta heti lääkärillesi. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Sinulle voi tulla pahoinvointia, oksentelua tai ripulia.

Jos unohtat ottaa Victoza-pistoksen

Jos unohtat ottaa Victoza-annoksen, ota se heti, kun muistat.

Jos unohtamastasi annosajankohdasta on yli 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin. Ota seuraava annos normaaliin tapaan seuraavana päivänä.

Älä ota seuraavana päivänä ylimääräistä tai isompaa annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Victoza-valmisteen käytön

Älä lopeta Victoza-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat sen käytön, verensokerisi saattaa nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleinen: voi esiintyä yhdellä ihmisellä kymmenestä

- Hypoglykemia (matala verensokeri). Hypoglykemiasta varoittavat oireet voivat tulla äkkiä. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, kova nälkä, näköhäiriöt, uneliaisuus, heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, keskittymisvaikeudet, vapina (täriinä). Lääkärisi kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja mitä sinun tulee tehdä, jos havaitset itselläsi hypoglykemian oireita. Matalaa verensokeria voi esiintyä todennäköisemmin, jos otat myös sulfonyyliureaa tai insuliinia. Lääkärisi voi pienentää näiden lääkkeiden annosta ennen kuin alat käyttää Victoza-valmistetta.

Harvinainen: voi esiintyä yhdellä ihmisellä tuhannesta

- Allergisen reaktion vakava muoto (anafylaktinen reaktio), jossa on lisäoireita, kuten hengitysvaikeuksia, kurkun ja kasvojen turvotusta, nopeaa sydämen sykettä jne. Jos havaitset näitä oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ja kerro asiasta omalle lääkärillesi niin pian kuin mahdollista.
- Suolitukos. Ummetuksen vaikea muoto, jossa on lisäoireina vatsakipua, vatsan turvotusta,

oksentelua jne.

Hyvin harvinainen: voi esiintyä yhdellä ihmisellä 10 000:sta

- Haimatulehdustapauksia (pankreatiitti). Haimatulehdus voi olla vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava tila. Lopeta Victoza-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Kova ja jatkuva vatsakipu, joka saattaa tuntua myös selässä, sekä pahoinvointi ja oksentelu. Nämä saattavat olla haimatulehduksen (pankreatiitti) merkkejä.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä

- Pahoinvointi. Yleensä tämä haittavaikutus häviää ajan kuluessa.
- Ripuli. Yleensä tämä haittavaikutus häviää ajan kuluessa.

Yleinen

- Oksentelu.

Aloittaessasi Victoza-hoidon voit joissain tapauksissa kärsiä nestehukasta/kuivumisesta, esim. jos oksentelet, voit pahoin ja sinulla on ripuli. On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla runsaasti.

- Päänsärky
- Ruuansulatushäiriö
- Vatsatulehdus (gastriitti). Vatsatulehduksen oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu.
- Gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD). Refluksitaudin oireisiin sisältyy närästys.
- Kipeä tai turvonnut vatsa
- Epämukavuuden tunne vatsassa
- Ummetus
- Ilmavaivat
- Ruokahalun väheneminen
- Keuhkoputkentulehdus
- Nuhakuume
- Heitehuimaus
- Nopeutunut pulssi
- Väsymys
- Hammassärky
- Pistospaikan reaktiot (kuten mustelmat, kipu, ärsytys, kutina ja ihottuma)
- Suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasi ja amylaasi) arvot.

Melko harvinainen: voi esiintyä yhdellä ihmisellä sadasta

- Allergiset reaktiot kuten kutina ja urtikaria (tietäntyyppistä ihottumaa)
- Kuivuminen, johon joskus liittyy munuaisten toiminnan heikkenemistä
- Huonovointisuus
- Sappikivet
- Sappirakon tulehdus
- Mahan tyhjenemisen viivästyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Victoza-injektionesteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen avaamista:

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä. Älä säilytä liian lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä.

Käytön aikana:

Voit säilyttää kynää yhden kuukauden ajan alle 30°C:n lämpötilassa tai jääkaapissa (2°C–8°C), ei liian lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä. Ei saa jäätyä.

Suojaa valmiste valolta pitämällä kynän suojus paikoillaan, kun et käytä kynää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Victoza sisältää

- Vaikuttava aine on liraglutidi. 1 millilitra injektionestettä sisältää 6 mg liraglutidia. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Victoza on kirkas ja väritön tai melkein väritön injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä. Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta, ja kynästä saa 30 kpl 0,6 mg:n annoksia, 15 kpl 1,2 mg:n annoksia tai 10 kpl 1,8 mg:n annoksia.

Victoza on pakattu 1, 2, 3, 5 tai 10 kynän pakkauksiin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>

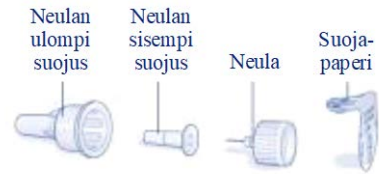
VICTOZA-KYNÄN KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä käyttöohjeet huolellisesti ennen kuin käytät kynääsi.

Kynässäsi on 18 mg liraglutidia. Voit valita annokseksi 0,6 mg, 1,2 mg ja 1,8 mg.

Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa, joiden pituus on enintään 8 mm ja läpimitta ohuimmillaan 32G (0,25/0,23 mm).

Neula (esimerkki)



Victoza-kynä



Kynän käyttöönoton valmisteleminen

Tarkista kynäsi nimi ja värillinen etiketti varmistaaksesi, että se sisältää liraglutidia. Väärän lääkkeen käyttäminen voi aiheuttaa vakavaa haittaa.

Ota kynän suojus pois.



Poista suojapaperi uudesta kertakäyttöneulasta. Kierrä neula suoraan ja tiukasti kiinni kynään.



Poista neulan ulompi suojus ja säilytä se myöhempää käyttöä varten.



Vedä sisempi neulansuojus pois ja hävitä se.



- ⚠ Käytä jokaiselle pistokselle aina uutta neulaa. Näin vähennetään kontaminoitumisen, tulehdusten, liraglutidin vuotamisen, tukkeutuneiden neulojen ja väärän annostuksen vaaraa.
- ⚠ Varo, ettet taivuta tai vahingoita neulaa.
- ⚠ Älä koskaan yritä laittaa sisempää neulansuojusta takaisin neulaan. Voit pistää itseäsi neulalla.

Kynän huoltaminen

- Älä yritä korjata kynääsi tai purkaa sitä osiin.
- Suojaa kynä pölyltä, lialta ja kaikenlaisilta nesteiltä.

- Puhdista kynä mietoon pesuaineeseen kostutetulla liinalla.
- Älä yritä pestä, liottaa tai voidella sitä – se voi vahingoittaa kynää.

△ **Tärkeitä tietoja**

- Älä anna kynää tai neuloja kenenkään toisen käyttöön.
- Pidä kynä poissa toisten, etenkin lasten ulottuvilta.

Tarkista virtaus jokaisella uudella kynällä

Tarkista virtaus jokaisella uudella kynällä ennen ensimmäistä pistosta. Jos kynäsi on jo käytössä, siirry kohtaan ‘Annoksen valinta’ kohdassa H.

Kierrä annosvalitsinta, kunnes virtauksen tarkistuksen symboli on annososoittimen kohdalla.



Pidä kynää neula ylöspäin. Napauta sylinteriampullia kevyesti sormella muutama kerta. Tällöin mahdolliset ilmakuplat nousevat sylinteriampullin yläosaan.



Pidä neulaa edelleen ylöspäin ja paina annospainiketta, kunnes annososoittimen kohdalla on 0 mg.

Neulan kärjessä pitäisi näkyä pisara liraglutidia. Jos pisaraa ei näy, toista vaiheet **E–G** enintään neljä kertaa.

Jos liraglutidipisaraa ei edelleen näy, vaihda neula ja toista vaiheet **E–G** vielä kerran.

Älä käytä kynää, jos neulan kärjessä ei vielä näy liraglutidipisaraa. Kynä on rikki ja sinun on otettava käyttöön uusi kynä.



- △ Jos kynä on pudonnut kovalle alustalle tai epäilet, että siinä on jokin vika, ota aina käyttöön uusi kertakäyttöneula ja tarkista virtaus ennen pistosta.

Annoksen valinta

Tarkista aina, että annososoittimen kohdalla on 0 mg.

Kierrä annosvalitsinta, kunnes tarvitsemasi annos (0,6 mg, 1,2 mg tai 1,8 mg) näkyy annososoittimen kohdalla.

Jos valitsit vahingossa väärän annoksen, voit muuttaa sen yksinkertaisesti kiertämällä annosvalitsinta taakse- tai eteenpäin, kunnes oikea annos on annososoittimen kohdalla.

Kun kierrät annosvalitsinta taaksepäin, varo painamasta annospainiketta, koska tällöin liraglutidia saattaa tulla ulos neulasta.

Jos annosvalitsin pysähtyy ennen kuin tarvitsemasi annos on annososoittimen kohdalla, kynässä ei ole riittävästi liraglutidia jäljellä koko annokseen. Valitse tällöin toinen seuraavista vaihtoehdoista:

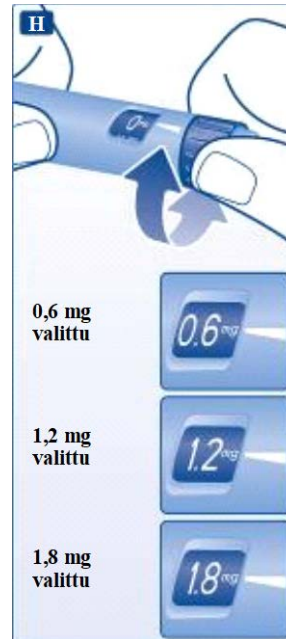
Jaa annoksesi kahteen pistokseen:

Kierrä annosvalitsinta jompaan kumpaan suuntaan niin, että annososoittimen kohdalla on 0,6 mg tai 1,2 mg. Pistä annos. Valmistele sitten uusi kynä ja pistä loput annoksesta.

Voit jakaa annoksesi otettavaksi nykyisellä kynällä ja uudella kynällä vain, jos olet saanut koulutuksen tai neuvoja terveydenhuollon ammattilaiselta. Käytä laskinta, kun suunnittelet annokset. Jos jaat annoksen väärin, voit pistää liikaa tai liian vähän liraglutidia.

Pistä koko annos uudella kynällä:

Jos annosvalitsin pysähtyy ennen kuin annososoittimen kohdalla on 0,6 mg, valmistele uusi kynä ja pistä koko annos uudella kynällä.






- ⚠ Älä yritä valita muita annoksia kuin 0,6 mg, 1,2 mg tai 1,8 mg. Annosikkunassa olevan luvun on oltava täsmälleen annososoittimen kohdalla, jotta saat varmasti oikean annoksen. Annosvalitsin napsahtelee, kun kierrät sitä. Älä käytä näitä napsahduksia pistettävän annoksen valitsemiseen. Älä käytä sylinteriampullin asteikkoa pistettävän liraglutidimäärän mittaamiseen – se ei ole tarpeeksi tarkka.

Pistoksen ottaminen

Pistä neula ihoon. Noudata lääkärin tai sairaanhoitajan neuvomaa pistostekniikkaa. Toimi sen jälkeen seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Paina annospainiketta, kunnes annososoittimen kohdalla on lukema 0 mg. Varo koskettamasta annosikkunaa muilla sormillasi tai painamasta annosvalitsinta sivusuuntaan pistoksen aikana. Se saattaa pysäyttää



<p>pistoksen. Pidä annospainike alas painettuna ja pidä neulaa ihon alla vähintään kuusi sekuntia. Näin varmistat, että saat koko annoksen.</p>	
<p>Vedä neula pois. Tämän jälkeen saatat nähdä neulan kärjessä pisaran liraglutidia. Se on normaalia, eikä sillä ole vaikutusta juuri saamaasi annokseen.</p>	
<p>Vie neulan kärki ulompaan neulansuojukseen koskematta neulaan tai ulompaan neulansuojukseen.</p>	
<p>Kun neula on suojassa, paina neulansuojus varovasti kokonaan neulan päälle. Kierrä sen jälkeen neula irti. Hävitä neula asianmukaisesti ja laita kynän suojus takaisin paikalleen. Kun kynä on tyhjä, hävitä se huolellisesti ilman neulaa. Hävitä kynä ja neula paikallisten vaatimusten mukaisesti.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Poista neula jokaisen pistoksen jälkeen ja säilytä kynä ilman neulaa. ⚠ Näin vähennetään kontaminoitumisen, tulehdusten, liraglutidin vuotamisen, tukkeutuneiden neulojen ja väärän annostuksen riskiä. ⚠ Hoitajien on käsiteltävä käytettyjä neuloja erittäin varovaisesti ehkäistäkseen neulojen aiheuttamia vahinkoja ja risti-infektioita. 	

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt liraglutidia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella liraglutidiin liittyy viivästynyt mahan tyhjeneminen. LEADER-tutkimuksessa viivästynyttä mahan tyhjenemistä raportoitiin kolme kertaa useammin liraglutidiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Koska liraglutidin ja viivästyneen mahan tyhjenemisen välillä on riittävästi todisteita syy-yhteyden todentamiseksi, viivästynyt mahan tyhjeneminen pitää lisätä haittavaikutukseksi valmisteyhteenvetoon kohtaan 4.8 esiintymistiheydellä "melko harvinainen" sekä pakkausselosteen kohtaan 4.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Liraglutidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että liraglutidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.