

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Victoza 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6 mg liraglutidot* tartalmaz 1 ml oldatban. 18 mg liraglutidot tartalmaz 3 ml-ben, előretöltött injekciós tollanként.

* humán glükagonszerű peptid-1- (GLP-1-) analóg, rekombináns DNS-technológiával *Saccharomyces cerevisiae*-ben előállítva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen vagy csaknem színtelen, izotóniás oldat, pH = 8,15.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Victoza a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek, serdülők, továbbá 10 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- Monoterápiaként alkalmazva, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem tartják megfelelőnek.
- A cukorbetegség kezelésére való más gyógyszerekhez kiegészítésként alkalmazva.

A kombinációban történő alkalmazásra, a glikémiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre vonatkozó hatásával, valamint a vizsgált populációval kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A gyomor-bélrendszeri tolerancia javítása érdekében a kezdeti dózis napi 0,6 mg liraglutid. Legalább egy hét eltelte után a dózist napi 1,2 mg-ra kell növelni. Néhány betegnél valószínűleg javulást hoz, ha a dózist 1,2 mg-ról 1,8 mg-ra emelik. A klinikai válasz alapján, legalább egy hét eltelte után, a dózis napi 1,8 mg-ra növelhető a szénhidrát anyagcsere helyzet további javítása érdekében. 1,8 mg-nál magasabb napi dózis nem javasolt.

Ha a Victoza injekció alkalmazását a szulfonilurea- vagy az inzulin-kezeléshez kiegészítésként kezdik meg, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont) a szulfonilurea vagy az inzulin dózisának csökkentése megfontolandó. Szulfonilureával végzett kombinációs terápiát csak felnőtt betegek esetén szabad alkalmazni.

A Victoza dózisának beállításához nincs szükség a vércukorszint beteg által történő mérésére. A szulfonilurea vagy az inzulin dózisának beállításához azonban szükség van a vércukorszint önellenőrzésére, különösen a Victoza injekcióval történő kezelés megkezdésekor és az inzulin-adag csökkentésekor. Az inzulin-adagot ajánlott fokozatosan csökkenteni.

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 év felett)

Életkor alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem kell módosítani a dózist enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén. Nincs terápiás tapasztalat végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekre vonatkozóan, és emiatt a Victoza nem javallott ilyen betegek kezelésére (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a Victoza alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Serdülőknél és 10 éves vagy annál idősebb gyermekeknél nincs szükség dózismódosításra. 10 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincs adat (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Victoza injekciót nem szabad intravénásan vagy intramuszkulárisan alkalmazni.

A Victoza injekció naponta egyszer, a nap bármely időpontjában, étkezésektől függetlenül kerül beadásra, és subcutan injekcióként adható a hasba, a combba vagy a felkarba. Az injekció beadási helye és időpontja szabadon változtatható a dózis módosítása nélkül. Ha azonban a beteg kiválasztotta a nap számára legmegfelelőbb időpontját, akkor javasolt, hogy a Victoza injekciót minden nap, a nap nagyjából ugyanazon időpontjában adja be magának. Az injekció beadásának helyén keletkező amyloid lerakódások (lásd 4.8 pont) kockázatának csökkentése érdekében az injekció beadási helyét mindig váltogatni kell. Az alkalmazásra vonatkozó további utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A liraglutidot nem szabad alkalmazni 1-es típusú diabeteses betegek esetén, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére.

A liraglutid nem helyettesíti az inzulint. Inzulínfüggő betegeknél az inzulin-kezelés hirtelen megszakítása vagy az inzulin-adag gyors csökkentése után diabeteses ketoacidosiszt jelentettek (lásd 4.2 pont).

Nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat olyan betegekre vonatkozóan, akik NYHA (New York Heart Association) IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvednek, és ezért a liraglutid alkalmazása nem javallott ezeknél a betegeknél.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre gyulladásos bélbetegségben vagy diabeteses gastroparesisben szenvedő betegekre vonatkozóan. A liraglutid alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt, mivel átmeneti emésztőrendszeri mellékhatások jelentkezésével jár, beleértve az émelygést, a hányást és a hasmenést.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben

Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve

mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

Akut pancreatitis

GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor akut pancreatitist figyeltek meg. A betegek figyelmét fel kell hívni az akut pancreatitis jellegzetes tüneteire. Pancreatitis gyanúja esetén a liraglutid alkalmazását abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a liraglutid-kezelést nem szabad újratekinteni (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Pajzsmirigybetege

Klinikai vizsgálatok során, és különösen azoknál a betegeknél, akiknek már fennálló pajzsmirigybetege volt, pajzsmiriggyel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket, például strúmát, jelentettek. Ezért ezeknél a betegeknél a liraglutid alkalmazásakor óvatosság szükséges.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a liraglutidot szulfonilurea- vagy inzulin-kezeléssel együtt kapják, megnőhet a hypoglykaemia kockázata (lásd 4.8 pont). A hypoglykaemia kockázata csökkenthető a szulfonilurea vagy az inzulin dózisének csökkentésével.

Dehydratio

A liraglutiddal kezelt betegeknél dehydratio okozta panaszokat és tüneteket, köztük vesekárosodást és akut veseelégtelenséget jelentettek. A liraglutiddal kezelt betegeket tájékoztatni kell az emésztőrendszeri mellékhatásokat kísérő dehydratio várható kockázatáról, és a folyadékvesztés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni.

Segédanyagok

A Victoza kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz a gyógyszer gyakorlatilag nátriummentes.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro, a liraglutid nagyon alacsony potenciált mutatott arra vonatkozóan, hogy farmakokinetikai interakcióba lépjen a citokróm P450 enzimrendszerrel és a plazma proteinkötődéssel összefüggésbe hozható más hatóanyagokkal.

A liraglutid kismértékben lassítja a gyomorürülést, ami befolyásolhatja az egyidejűleg per os alkalmazott gyógyszerek felszívódását. Az interakciós vizsgálatok nem mutatták a felszívódás klinikailag jelentős késését, ezért dózismódosításra nincs szükség. Kevés liraglutiddal kezelt beteg jelentett legalább egy alkalommal előforduló súlyos hasmenést. A hasmenés hátrányosan befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott, per os adott gyógyszerek felszívódását.

Warfarin és más kumarinszármazékok

Interakciós vizsgálatot nem végeztek. Az alacsony oldhatóságú vagy szűk terápiás indexű hatóanyagokkal, például a warfarinnal való klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás nem zárható ki. Amikor megkezdik a warfarinnal vagy más kumarin-származékkal kezelt betegeknél a

liraglutid-kezelést, ajánlott az INR (International Normalised Ratio) értékének gyakoribb monitorozása.

Paracetamol

A liraglutid 1000 mg paracetamol egyszeri dózisa után nem módosította a paracetamol teljes expozícióját. A paracetamol $C_{\max}$ -értéke 31%-kal csökkent, a $t_{\max}$ -medián értéke pedig legfeljebb 15 percet késett. Paracetamol egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség a dózis módosítására.

Atorvasztatin

A liraglutid nem módosította klinikailag jelentős mértékben az atorvasztatin teljes expozícióját 40 mg atorvasztatin egyszeri dózisa után. Ezért, ha liraglutiddal együtt alkalmazzák nem szükséges az atorvasztatin dózisának módosítása. Liraglutiddal történő alkalmazáskor az atorvasztatin $C_{\max}$ -értéke 38%-kal csökkent, a $t_{\max}$ -medián értéke pedig 1 órától 3 órára nőtt.

Grizeofulvin

A liraglutid nem módosította a grizeofulvin teljes expozícióját 500 mg grizeofulvin egyszeri dózisa után. A grizeofulvin $C_{\max}$ -értéke 37%-kal nőtt, míg a $t_{\max}$ -medián értéke nem változott. Nem szükséges a grizeofulvin, valamint más alacsony oldhatóságú és magas permeabilitású vegyületek dózisát módosítani.

Digoxin

1 mg digoxin egyszeri dózisának liraglutiddal való együttes adása a digoxin AUC-értékének 16%-os csökkenését eredményezte, a $C_{\max}$ pedig 31%-kal csökkent. A digoxin $t_{\max}$ -medián értéke 1 órától 1,5 órára nőtt. Ezen eredmények alapján nem szükséges a digoxin dózisának módosítása.

Lizinopril

20 mg lizinopril egyszeri dózisának liraglutiddal való együttes adása a lizinopril AUC-értékének 15%-os csökkenését eredményezte, a $C_{\max}$ pedig 27%-kal csökkent. A lizinopril $t_{\max}$ -medián értéke 6 órától 8 órára nőtt a liraglutid hatására. Ezen eredmények alapján nem szükséges a lizinopril dózisának módosítása.

Orális fogamzásgátlók

A liraglutid 12%-kal, illetve 13%-kal csökkentette az etinil-ösztadiol, illetve a levonorgesztrel $C_{\max}$ -értékét egy orális fogamzásgátló készítmény egyszeri dózisának alkalmazását követően. Liraglutiddal mindkét vegyület $t_{\max}$ -értéke 1,5 órával tolódott ki. Nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást sem az etinil-ösztadiol, sem a levonorgesztrel teljes expozíciójára. Ezért liraglutiddal való együttes alkalmazás esetén várhatóan nem módosul hátrányosan a fogamzásgátló hatás.

Inzulin

Sem farmakokinetikai, sem farmakodinámiás interakciót nem észleltek a liraglutid és a detemir inzulin között, amikor 1,8 mg liraglutiddal dinamikus egyensúlyi állapotban lévő 2-es típusú cukorbetegeknek 0,5 E/ttkg detemir inzulin egyszeri dózisát adták.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs megfelelő adat a terhes nőknél történő liraglutid alkalmazásra vonatkozóan. Az állatokkal végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális veszély nem ismert.

A liraglutidot terhesség alatt nem szabad alkalmazni, helyette az inzulin alkalmazása javasolt. Ha a beteg terhességet szeretne vagy terhes lesz, a Victoza injekcióval végzett kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a liraglutid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a liraglutid, valamint a szoros strukturális kapcsolatban álló metabolitok anyatejbe történő átjutása alacsony mértékű. Nem klinikai vizsgálatok során a kezeléssel összefüggő neonatális testnövekedés-visszamaradást figyeltek meg szoptatott patkányutódoknál (lásd 5.3 pont). A tapasztalatok hiánya miatt a Victoza injekciót nem szabad alkalmazni a szoptatás alatt.

Termékenység

A beágyazódott élő embriók számának enyhe csökkenésétől eltekintve, az állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat a termékenység tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Victoza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy gépjárművezetés és a gépek kezelése alatt tegyék meg a szükséges óvintézkedéseket a hypoglykaemia elkerülésére, különösen akkor, ha a Victoza injekciót egy szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Öt, nagy betegszámú és hosszú távú IIIa fázisú klinikai vizsgálat során 2500 felnőtt beteg kapott Victoza injekcióval végzett kezelést vagy önmagában, vagy metforminnal, vagy egy szulfonilureával (metforminnal vagy metformin nélkül), vagy metforminnal és roziglitazonnal kombinálva.

A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások emésztőrendszeri betegségek és tünetek voltak: nagyon gyakori volt az émelygés és a hasmenés, míg a hányás, a székrekedés, a hasfájás és a dyspepsia gyakori volt. A kezelés kezdetén ezek az emésztőrendszeri mellékhatások gyakrabban fordulhatnak elő. A folytatódó kezelés során ezek a hatások néhány nap vagy hét elteltével általában megszűnnek. A fejfájás és nasopharyngitis is gyakori volt. Továbbá gyakori volt a hypoglykaemia, és nagyon gyakori volt, ha a liraglutidot egy szulfonilureával együtt alkalmazták. Súlyos hypoglykaemiát elsősorban egy szulfonilureával való kombinációban figyeltek meg.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a hosszú távú, IIIa fázisú, kontrollos vizsgálatokból, a LEADER vizsgálatból (egy hosszú távú cardiovascularis kimenetelre irányuló vizsgálatból) és a spontán (a forgalomba hozatal utáni) jelentésekből származó mellékhatásokat sorolja fel. Minden esemény gyakoriságát a IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban mért incidencia adataik alapján számolták.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Hosszú távú, kontrollos, IIIa fázisú vizsgálatokból, a hosszú távú cardiovascularis kimenetelre irányuló vizsgálatból (LEADER) és spontán (a forgalomba hozatal utáni) jelentésekből származó mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Nasopharyngitis Bronchitis				
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxiás reakciók		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hypoglykaemia Anorexia Csökkent étvágy	Dehydratio			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás Szédülés	Ízérzés zavara			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szopora szívverés				
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés Hasmenés	Hányás Emésztési zavar Felhasi fájdalom Székrekedés Gastritis Flatulencia Hasfeszülés GERD (Gastro-oesophagealis refluxbetegség) Hasi diszkomfort Fogfájás	A gyomorürülés lassulása	Bélelzáródás	Pancreatitis (beleértve a nekrotizáló pancreatitist is)	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholelithiasis Cholecystitis			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkíütés	Urticaria Pruritus			Cutan amyloidosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekárosodás Akut vese-elégtelenség			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Kimerültség Reakciók a beadás helyén	Rossz közérzet			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megemelkedett lipázsint* Megemelkedett amilázsint*				

* Csak azokból a 3b és 4-es fázisú kontrollos klinikai vizsgálatokból, ahol ezeket az értékeket mérték.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Egy liraglutid-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatban, kisebb gyakorisággal jelentettek hypoglykaemiát, mint az aktív komparátorral (glimepirid) kezelt betegek esetén. A leggyakrabban jelentett mellékhatások emésztőrendszeri betegségek és tünetek, valamint fertőző betegségek és parazitafertőzések voltak.

Hypoglykaemia

A klinikai vizsgálatok során az igazolt hypoglykaemiás epizódok legtöbbje enyhe volt. A liraglutid-monoterápiával végzett vizsgálatban súlyos hypoglykaemiás epizódot nem észleltek. A súlyos hypoglykaemia nem gyakran előfordulhat, és elsősorban akkor figyelték meg, amikor a liraglutidot egy szulfonilureával kombinációban alkalmazták (0,02 esemény/betegév). Szulfonilureától eltérő más orális antidiabetikummal kombinált liraglutid alkalmazás során nagyon kevés hypoglykaemiás epizódot észleltek (0,001 esemény/betegév). Bázis inzulin és liraglutid együttes alkalmazásakor a hypoglykaemia kockázata alacsony (1,0 esemény betegévenként, lásd 5.1 pont). A LEADER vizsgálatban, a liraglutid mellett kisebb előfordulási gyakorisággal jelentettek súlyos hypoglykaemiás epizódot, mint a placeboénál (1,0 vs. 1,5 esemény 100 betegévenként, a becsült arány 0,69 [0,51 – 0,93]) (lásd 5.1 pont). A vizsgálat megkezdésekor és legalább az azt követő 26 hétig premix inzulinnal kezelt betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási gyakorisága mind liraglutid, mind placebo esetén 2,2 esemény volt 100 betegévenként.

Emésztőrendszeri mellékhatások

Ha a liraglutidot metforminnal kombinációban alkalmazták a betegek 20,7%-a számolt be legalább egy émelygéses epizód előfordulásáról, és 12,6%-uk számolt be legalább egy hasmenéses epizódról. Ha a liraglutidot egy szulfonilureával kombinációban alkalmazták a betegek 9,1%-a számolt be legalább egy émelygéses epizódról, és 7,9%-uk számolt be legalább egy hasmenéses epizódról. A legtöbb epizód enyhe vagy közepes volt, és dóziszfüggő jelleget mutatott. A kezelés folytatása során a legtöbb betegnél, akik kezdetben émelygést tapasztaltak, a tünetek gyakorisága és súlyossága csökkent.

A 70 évesnél idősebb betegek több emésztőrendszeri mellékhatást tapasztalhatnak, ha liraglutid-kezelést kapnak.

Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance sorrendben 60-90 ml/perc és 30-59 ml/perc) több emésztőrendszeri mellékhatást tapasztalhatnak a liraglutid kezelés során.

Cholelithiasis és cholecystitis

A liraglutid hosszú távú, kontrolllos, IIIa fázisú klinikai vizsgálata során kevés cholelithiasis (0,4%) és cholecystitis (0,1%) esetet jelentettek. A LEADER vizsgálatban a cholelithiasis és a cholecystitis előfordulási gyakorisága sorrendben 1,5%, illetve 1,1% volt a liraglutid, és 1,1%, illetve 0,7% volt a placebo esetén (lásd 5.1 pont).

Cutan amyloidosis

Az injekció beadásának helyén cutan amyloidosis előfordulhat (lásd 4.2 pont).

A kezelés leállítása

Hosszú távú (26 hetes vagy hosszabb) kontrolllos vizsgálatok során a mellékhatások miatti gyógyszerleállítás gyakorisága 7,8% volt a liraglutid-kezelést kapó betegeknél, és 3,4% a komparátor-kezelésben részesülő betegek esetén. A liraglutid-kezelést kapó betegek esetén a gyógyszerleállításhoz vezető leggyakoribb mellékhatás az émelygés (a betegek 2,8%-ánál) és a hányás (1,5%) volt.

Reakciók a beadás helyén

Hosszú távú (26 hetes vagy hosszabb) kontrolllos vizsgálatok során a Victoza injekciót kapó betegek kb. 2%-ánál jelentettek reakciót a beadás helyén. Ezek a reakciók általában enyhék voltak.

Pancreatitis

A Victoza hosszú távú, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatai során kevés akut pancreatitis esetet (< 0,2%) jelentettek. Pancreatitist a forgalmazás megkezdése után is jelentettek. A LEADER vizsgálatban a megítélés alapján igazolt pancreatitis előfordulási gyakorisága sorrendben 0,4% volt a liraglutid, és 0,5% volt a placebo esetén (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Allergiás reakciók

A forgalmazás megkezdése óta allergiás reakciókat, köztük urticariát, bőrkíütést és pruritust jelentettek a Victoza alkalmazása során.

A forgalmazás megkezdése óta a Victoza alkalmazása során néhány anafilaxiás reakció esetét jelentették olyan járulékos tünetekkel, mint például a hypotensio, a palpitatio, a dyspnoe és az oedema. A Victoza összes hosszú távú klinikai vizsgálata során kevés esetben (0,05%) észleltek angiooedemát.

Gyermekek és serdülők

Általánosságban igaz, hogy serdülőknél és a 10 éves vagy annál idősebb gyermekeknél, a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez. Az igazolt hypoglykaemiás epizódok gyakorisága a liraglutid esetében nagyobb volt (0,58 esemény/betegév), mint placebo esetén (0,29 esemény/betegév). Azoknál a betegeknél, akik inzulint kaptak egy igazolt hypoglykaemiás esemény előtt, az előfordulási gyakoriság nagyobb volt liraglutid esetén (1,82 esemény/betegév), mint placebo esetén (0,91 esemény/betegév). A liraglutiddal kezelt csoportban nem fordult elő súlyos hypoglykaemiás epizód.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok alatt és a forgalmazás megkezdése óta történt alkalmazása során túladagolásokat jelentettek, melyek a javasolt fenntartó adag legfeljebb 40-szereséig (72 mg) terjedtek. A jelentett események között erős émelygés, hányás, hasmenés és súlyos hypoglykaemia szerepelt. Túladagolás esetén a beteg klinikai panaszainak és tüneteinek megfelelő szupportív kezelést kell megkezdeni. A betegnél figyelni kell a dehidráció klinikai tüneteire, és a vércukorszintet monitorozni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Cukorbetegség kezelésére való gyógyszerek, glükagonszerű peptid-1- (GLP-1-) analógok. ATC kód: A10BJ02

Hatásmechanizmus

A liraglutid egy GLP-1-analóg, a humán GLP-1-hez viszonyított 97%-os szekvencia-homológiával, ami a GLP-1-receptorhoz kötődik és aktiválja azt. A GLP-1-receptor a natív GLP-1 célpontja, mely utóbbi egy olyan endogén inkretin hormon, amely elősegíti a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből a glükózfüggő inzulin-elválasztást. A natív GLP-1-től eltérően a liraglutid embernél olyan farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, ami miatt alkalmas a napi egyszeri beadásra. A subcutan beadást követően a megnyújtott hatásprofil három mechanizmuson alapul: önasszociáció, amely lassú felszívódást eredményez; albuminhoz kötődés; valamint magasabb enzimatisztabilitás a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) és a neutrális endopeptidáz (NEP) enzimekkel szemben, ami hosszú plazma felezési időt eredményez.

A liraglutid hatását a GLP-1-receptorokkal való specifikus kölcsönhatás közvetíti, ami a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) emelkedését okozza. A liraglutid az inzulin-elválasztást glükózfüggő jelleggel stimulálja. Hasonlóképp, a liraglutid a túlzottan magas glükagon-elválasztást, szintén glükózfüggő módon csökkenti. Így, amikor magas a vér glükózsintje, stimulálódik az

inzulin-elválasztás, és gátlódik a glükagon-elválasztás. Hypoglykaemia alatt, az előbbivel ellentétesen, a liraglutid csökkenti az inzulin-elválasztást, de nem mérsékeli a glükagon-elválasztást. A vércukorszint csökkentésének mechanizmusában szerepet játszik a gyomor ürülésének kismértékű késleltetése is. A liraglutid az étvágyat csökkentő és az energia-bevitelt mérséklő folyamatokon keresztül csökkenti a testtömeget és a testzsírtömeget. A GLP-1 az étvágy és a táplálékbevitel fiziológiás szabályozója, azonban pontos hatásmechanizmusa nem teljesen ismert.

Állatkísérletekben a liraglutid perifériás alkalmazása során az agy azon specifikus régióiban halmozódott fel, amelyek részt vesznek az étvágy szabályozásában, ahol a liraglutid a GLP-1-receptor (GLP-1R) specifikus aktiválásán keresztül fokozta a kulcsfontosságú jóllakottság szignálokat és csökkentette a kulcsfontosságú éhség szignálokat, és ezáltal testtömegcsökkenést okozott.

A GLP-1-receptorok a szív, az érrendszer, az immunrendszer és a vesék specifikus lokalizációin is expresszálódnak. Az atherosclerosis egérmodelljében a liraglutid megelőzte az aorta plakk progresszióját, és csökkentette a gyulladást a plakkon belül. Ezenfelül a liraglutid jótékony hatást gyakorolt a plazmalipidekre. A már fennálló plakkok méretét a liraglutid nem csökkentette.

Farmakodinámiás hatások

A liraglutid hatástartama 24 óra, és oly módon javítja a szénhidrát anyagcserét, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél csökkenti a vér éhomi és postprandiális glükózszintjét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 2-es típusú diabetes kezelésének elengedhetetlen része mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése, mind a glykaemiás kontroll javítása.

Felnőttekkel, öt, kettős vak, randomizált, kontrollos IIIa fázisú klinikai vizsgálatot végeztek, hogy értékeljék a liraglutid glükózanyagcserére gyakorolt hatását (2. táblázat). A liraglutid-kezelés klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást hozott a placebohoz képest a glikozilált hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), az éhomi plazma glükóz és a postprandiális glükóz tekintetében.

Ezekben a vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusos betegek vettek részt, a következő megoszlással: összbetegszám: 3978 (2501 beteget kezeltek liraglutid injekcióval); 53,7% férfi, 46,3% nő; 65 éves vagy annál idősebbek létszáma: 797 (508 beteget kezeltek liraglutiddal), 75 éves vagy annál idősebbek létszáma: 113 (66 beteget kezeltek liraglutiddal).

További vizsgálatokat végeztek liraglutiddal, ezek közül négy nyílt, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat volt 1901 beteggel (vizsgálatonként 464, 658, 323 és 177 beteggel), és egy kettős vak, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú cukorbeteggekkel (279 beteg).

A liraglutiddal végeztek továbbá egy, a cardiovascularis kimenetelre irányuló, nagy létszámú, 9340, magas cardiovascularis kockázattal rendelkező, 2-es típusú cukorbeteggel folytatott vizsgálatot (LEADER vizsgálat).

- Szénhidrát-anyagcserehelyzet

Monoterápia

Az 52 hetes liraglutid monoterápia, 8 mg glimepiriddel összehasonlítva, statisztikailag szignifikáns és tartós HbA_{1c}-csökkenést eredményezett (1,2 mg: -0,84%; 1,8 mg: -1,14% vs. komparátor: -0,51%), a korábban vagy diétával és fizikai aktivitással, vagy a maximális adag felét nem meghaladó dózisu orális antidiabetikum monoterápiával kezelt betegeknél (2. táblázat).

Együttes alkalmazása orális antidiabetikumokkal

A liraglutid 26 hetes, kombinált terápiája (metforminnal, glimepiriddel, vagy metforminnal és roziglitazonnal vagy SGLT2i- ± metformin-kezeléssel) statisztikailag szignifikáns és tartós HbA_{1c}-csökkenést eredményezett a placebót kapó betegekhez képest (2. táblázat).

2. táblázat Liraglutid III. fázisú klinikai vizsgálatok monoterápiában (52 hét) és orális antidiabetikumokkal együtt alkalmazva (26 hét)

	N	Átlagos kiindulási HbA _{1c} -érték (%)	Átlagos HbA _{1c} -változás a kiindulási értékhez képest (%)	A HbA _{1c} < 7% eredményt elérő betegek %-os aránya	A testtömeg kiindulási átlagértéke (kg)	A testtömeg-átlagértékének eltérése a kiindulási értéktől (kg)
Monoterápia						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/nap	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Kiegészítésként metforminhoz (2000 mg/nap)						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/nap	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Kiegészítésként glimepiridhez (4 mg/nap)						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Roziglitazon 4 mg/nap	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Kiegészítésként metforminhoz (2000 mg/nap) + roziglitazonhoz (4 mg naponta kétszer)						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Kiegészítésként metforminhoz (2000 mg/nap) + glimepiridhez (4 mg/nap)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Glargin inzulin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Kiegészítésként SGLT2i⁵-hez ± metforminhoz (≥1500 mg/nap)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Szuperioritás (p < 0,01) az aktív komparátorral szemben; **szuperioritás (p < 0,0001) az aktív komparátorral szemben; ***Szuperioritás (p < 0,001) az aktív komparátorral szemben; [†]non-inferioritás (p < 0,0001) az aktív komparátorral szemben.

¹Összes beteg; ²korábbi orális antidiabetikum monoterápia; ³korábban diétával kezelt betegek

⁴A glargin inzulin adagolása nyílt volt, és a glargin inzulin titrálási útmutatója szerint történt. A glargin inzulin dózis titrálását a beteg végezte, a vizsgálatot végző utasításai alapján.

⁵Az SGLT2i-kezelés Victoza injekcióval történő kiegészítését az SGLT2i mindegyik jóváhagyott dóziséval vizsgálták.

Glargin inzulin titrálási útmutató

Beteg által mért éhomi plazma glükózszint	A glargin inzulin adagjának emelése (NE)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) célérték	Nincs módosítás
> 5,5 és < 6,7 mmol/l (> 100 és < 120 mg/dl)	0 – 2 NE ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 NE

^aA vizsgálatot végző előző kontrollvizsgálatkor adott, személyre szabott ajánlásának megfelelően pl. attól függően, hogy a beteg tapasztalt-e hypoglykaemiát.

Együttes alkalmazása inzulinnal

Egy 104 hetes klinikai vizsgálatban a degludek inzulin és metformin kombinációjával kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek 57%-a elérte a $HbA_{1c} < 7,0\%$ célértéket, a többi beteg egy 26 hetes nyílt klinikai vizsgálatban folytatta a kezelést, és őket kiegészítő liraglutidra vagy (a legnagyobb étkezéskor alkalmazott) egyszeri adag aszpart inzulinra randomizálták. A degludek inzulin + liraglutid karon a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében az inzulin adagját 20%-kal csökkentették. A liraglutiddal való kiegészítés statisztikailag szignifikánsan nagyobb HbA_{1c} - (-0,73% a liraglutidnál vs. -0,40% a komparátornál) és testtömegcsökkenést (-3,03 kg vs. 0,72 kg) eredményezett a komparátorhoz viszonyítva. A hypoglykaemiás epizódok aránya (az expozíció betegéiben számolva) statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt, amikor kiegészítésként liraglutidot adtak, ahhoz képest, mint amikor kiegészítésként az aszpart inzulin egyszeri adagját adták (1,0 vs. 8,15; arány: 0,13; 95%-os CI: 0,08-0,21).

Egy 52 hétig tartó, a glykaemiás célértéket csak az 1,8 mg liraglutid- és metformin-kezeléssel el nem érő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a detemir inzulinnak az 1,8 mg liraglutid és metformin-kezeléshez történő hozzáadása a vizsgálat megkezdésekor mért HbA_{1c} 0,54%-os csökkenését eredményezte, az 1,8 mg liraglutid és metformin kontrollcsoportban észlelt 0,20%-os csökkenéshez képest. A testtömegcsökkenés megmaradt. Az enyhe hypoglykaemiás epizódok aránya kismértékben emelkedett (0,23 vs. 0,03 esemény betegévenként).

A LEADER-vizsgálatban (lásd a cardiovascularis eredmények értékelése alpontot) a vizsgálat megkezdésekor és legalább az azt követő 26 héten 873 beteg kapott premixinzulin-kezelést (orális antidiabetikummal együtt vagy orális antidiabetikum együttes alkalmazása nélkül). A liraglutid- és a placebo csoport esetén a vizsgálat megkezdésekor mért átlagos HbA_{1c} -érték 8,7% volt. A 26. héten -0,9-es [95%-os CI: -1,00; -0,70] becsült kezelési különbséggel a HbA_{1c} becsült átlagos változása a liraglutid és a placebo esetén sorrendben -1,4% és -0,5% volt. A liraglutid biztonságossági profilja a premix inzulinnal való együttes alkalmazása során összességében hasonló volt ahhoz, amit a placebo premix inzulinnal történő együttes alkalmazása során figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Alkalmazása vesekárosodásban szenvedő betegeknel

Egy, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú cukorbetegknél, az inzulinhoz és/vagy orális antidiabetikumhoz kiegészítésként adott 1,8 mg liraglutid biztonságosságát és hatásosságát a placeboéval összehasonlító kettős vak vizsgálatban, 26 hét után a liraglutid jobban csökkentette a HbA_{1c} -t, mint a placebo (-1,05% vs. -0,38%). Liraglutiddal a placebohoz képest szignifikánsan több beteg ért el 7% alatti HbA_{1c} -értéket (52,8% vs. 19,5%). Mindkét csoportban testtömegcsökkenést tapasztaltak: -2,4 kg-ot a liraglutiddal vs. -1,09 kg-ot a placeboval. A két kezelési csoport között a hypoglykaemiás epizódok kockázata összehasonlítható volt. A liraglutid biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt ahhoz, amit más liraglutiddal végzett vizsgálatoknál megfigyeltek.

- **A HbA_{1c} -csökkenést elérő betegek aránya**

A liraglutid 52 hetes monoterápiája a betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb arányánál eredményezett 6,5%-os vagy annál alacsonyabb HbA_{1c} -szintet, mint azoknál a betegeknel, akik glimepiridet kaptak (1,8 mg: 37,6% és 1,2 mg: 28,0% vs. komparátor: 16,2%).

A liraglutid metforminnal, glimepiriddel, metforminnal és roziglitazonnal, vagy SGLT2i- ±metformin-kezeléssel kombinált 26 hetes terápiája a betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb arányánál eredményezett 6,5%-os vagy annál alacsonyabb HbA_{1c} -szintet, mint azon betegeknel, akik ezeket a hatóanyagokat önmagukban kapták.

- **Éhomi plazma glükóz**

A liraglutiddal történő kezelés önmagában, és egy vagy két orális antidiabetikummal kombinálva az éhomi plazma glükóz értékének 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l) mértékű csökkenését eredményezte. Ezt a csökkenést a kezelés első két hetében figyelték meg.

- **Postprandiális glükóz**

A liraglutid a postprandiális glükózszintjét mindhárom főétkezés esetén 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l) értékkel csökkentette.

- Béta-sejt funkció

A liraglutid klinikai vizsgálatait azt mutatják, hogy a gyógyszer hatására javult a béta-sejt funkció, mégpedig a béta-sejtek funkciójának HOMA-B (Homeostasis Assessment Model) értékelése és a proinzulin/inzulin arány alapján. 2-es típusú diabeteses betegek egy részcsoportjánál (n = 29) 52 hetes liraglutid-kezelés után az első és második fázisú inzulin-elválasztás javulását igazolták.

- Testtömeg

A liraglutid kombinált terápiája metforminnal, metforminnal és glimepiriddel, metforminnal és roziglitazonnal vagy SGLT2i-kezeléssel ill. SGLT2i- és metformin-kezeléssel, a placebokezeléshez képest 0,86 – 2,62 kg-os tartós testtömegcsökkenéssel járt.

Nagyobb kezdeti testtömegindex (BMI) esetén nagyobb mértékű testtömegcsökkenést figyeltek meg.

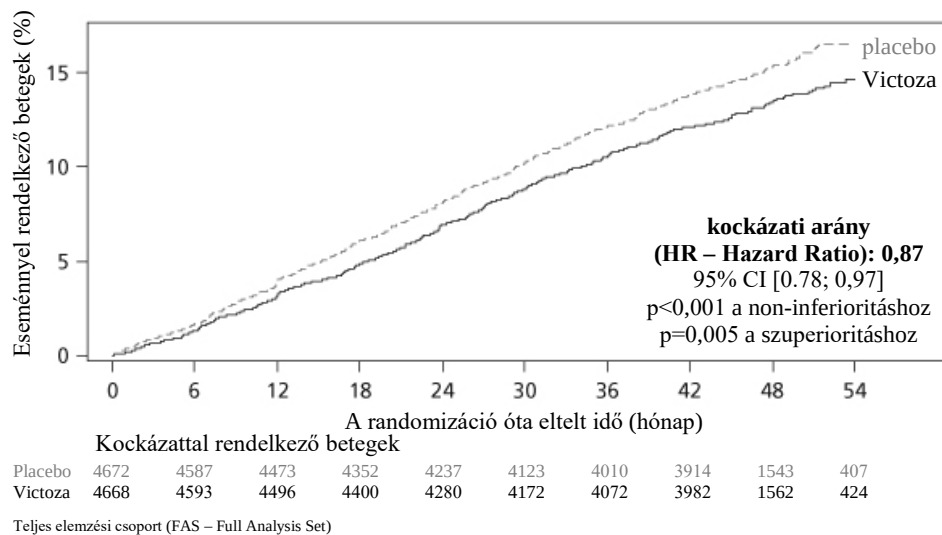
- A cardiovascularis eredmények értékelése

Az összes közepes és hosszú távú (26 hetestől 100 hetes tartományban), 5607 beteggel végzett (3651 kapott liraglutidot) 2-es és 3-as fázisú klinikai vizsgálatból származó súlyos és jelentős nemkívánatos cardiovascularis események (cardiovascularis halálozás, miocardialis infarctus, stroke) utólagos elemzése azt igazolta, hogy a cardiovascularis kockázat nem növekszik [a gyakorisági arány 0,75 (95%-os CI: 0,35-1,63) a liraglutid vs. összes komparátor].

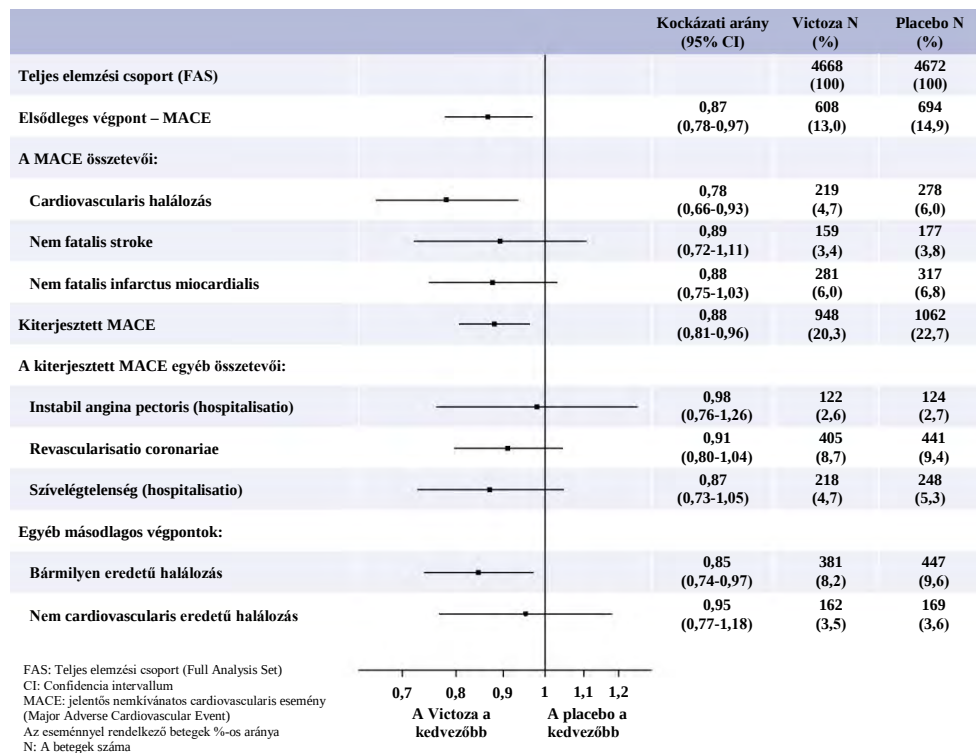
A LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) vizsgálat egy több központban végzett, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálat volt. 9340 beteget random módon vagy liraglutidra (4668) vagy placebóra (4672) válogatták be, mindkettőnél a HbA_{1c}-értékre és a cardiovascularis (CV) kockázati tényezőkre vonatkozó standard ellátás kiegészítéseként. A liraglutidra és a placebóra randomizált betegek sorrendben 99,7%-ánál, illetve 99,6%-ánál állt rendelkezésre a vizsgálat végén az elsődleges kimenetel vagy a vitalis status. A megfigyelés időtartama a minimum 3,5 évtől legfeljebb 5 évig terjedt. A vizsgálati populációba 65 éves vagy idősebb (n = 4329) és 75 éves vagy idősebb (n = 836), továbbá enyhe (n = 3907), közepes fokú (n = 1934) vagy súlyos (n = 224) vesekárosodásban szenvedő betegeket is bevontak. Az átlagéletkor 64 év, és a testtömegindex átlaga (BMI) 32,5 kg/m² volt. A diabetes átlagos időtartama 12,8 év volt.

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events), cardiovascularis halálozásig, nem fatalis myocardialis infarctusig vagy nem fatalis stroke-ig eltelt idő volt. Igazolódott a liraglutidnak a jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény megelőzésében mutatott, placebohoz viszonyított szuperioritása (1. ábra). A becsült relatív hazard következetesen 1 alatt volt mindhárom jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény esetében.

A liraglutid a kiterjesztett jelentős nemkívánatos cardiovascularis események (elsődleges MACE – major adverse cardiovascular event, hospitalisatiohoz vezető instabil angina pectoris, revascularisatio coronariae vagy hospitalisatio szívelégtelenség miatt) és egyéb, másodlagos végpontok kockázatát is szignifikánsan csökkentette (2. ábra).



1. ábra: A jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig eltelt idő Kaplan–Meier-féle grafikonja – Teljes elemzési csoport populáció



2. ábra: Az egyes cardiovascularis eseménytípusok analízisének fasor-ábrája – Teljes elemzési csoport populáció

A vizsgálat megkezdésétől a 36. hónapig szignifikáns és tartós HbA_{1c}-csökkenést figyeltek meg a liraglutid-csoportban a placebohoz képest, amikor a standard kezeléshez kiegészítésként alkalmazták (-1,16% vs. -0,77%; a becsült kezelési különbség -0,40% [-0,45; -0,34]). A vizsgálat megkezdésekor korábban inzultint nem kapott betegeknél a kezelés inzulinnal történő intenzifikálásának szükségessége a placebohoz viszonyítva 48%-kal kisebb volt liraglutidnál (HR – relatív hazard: 0,52 [0,48; 0,57])

- **Vérnyomás és szívfrekvencia**

A III. fázisú vizsgálatok ideje alatt a liraglutid a kezdeti értékről átlagosan 2,3–6,7 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés vérnyomást, az aktív komparátorhoz viszonyítva a csökkenés 1,9-4,5 Hgmm volt.

A hosszú távú klinikai vizsgálatok, köztük a LEADER vizsgálat alatt is azt figyelték meg, hogy a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest a szívfrekvencia átlagosan 2–3 ütés/perccel nőtt. A

megemelkedett szívfrekvencia által a cardiovascularis események kockázatára gyakorolt, hosszú távú klinikai hatást nem észleltek a LEADER vizsgálatban.

- A microvascularis események értékelése

A LEADER vizsgálatban a microvascularis események részét alkotta a nephropathia és a retinopathia kimenetel. Az első microvascularis esemény megjelenéséig eltelt idő elemzése során a liraglutid vs. placebo relatív hazard 0,84 [0,73; 0,97] volt. A liraglutid vs. placebo relatív hazard az első nephropathia esemény megjelenéséig eltelt időt tekintve 0,78 [0,67, 0,92] volt, és 1,15 [0,87, 1,52] volt az első retinopathia esemény megjelenéséig.

- Immunogenitás

A fehérjéket vagy peptideket tartalmazó gyógyszerek potenciálisan immunogén tulajdonságaival összhangban, a liraglutid-kezelést követően a betegeknek anti-liraglutid antitestek fejlődhetnek ki. Átlagosan a betegek 8,6%-ánál keletkeztek antitestek. Az antitestek képződése nem járt a liraglutid csökkent hatékonyságával.

Gyermekek és serdülők

Egy kettős vak klinikai vizsgálatban, melyben 2-es típusú diabetesben szenvedő serdülőknél és 10 éves vagy annál idősebb gyermekeknél, a metformin ± inzulin terápiához kiegészítésként adott 1,8 mg Victoza hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze placebóval. 26 hét elteltével a Victoza szuperiornak bizonyult a placebokezeléssel szemben a HbA_{1c} csökkentését tekintve (-1,06, [-1,65, 0,46]). A HbA_{1c} szempontjából a kezelési különbség 1,3% volt további 26 hét elteltével a vizsgálat nyílt kiterjesztése alatt, igazolva ezzel a Victoza injekcióval elért tartós glykaemiás kontrollt.

A Victoza hatásossága és biztonságossági profilja hasonló volt a Victoza injekcióval kezelt felnőtteknél megfigyelthez. A megfelelő glykaemiás kontroll ill. a tolerálhatóság alapján a betegek 30%-a 0,6 mg-os dózison maradt, 17%-uknál 1,2 mg-ra és 53%-uknál 1,8 mg-ra emelték a dózist.

Egyéb klinikai adatok

Egy nyílt klinikai vizsgálatban, melyben metformin-terápián lévő nem megfelelően kontrollált betegeknek (HbA_{1c} átlaga: 8,5%) a liraglutid (1,2 mg és 1,8 mg) és a szitagliptin (egy DPP-4-gátló, 100 mg) hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze, a liraglutid 26 hét után, mindkét adagolás esetén statisztikailag jobbnak bizonyult a szitagliptin-kezeléshez képest a HbA_{1c} csökkentésében (-1,24%, -1,50% vs. -0,90%; p < 0,0001). A liraglutiddal kezelt betegek testtömege szignifikánsan csökkent a szitagliptinnel kezelt betegekéhez képest (-2,9 kg és -3,4 kg vs. -1,0 kg, p < 0,0001). A liraglutiddal kezelt betegek nagyobb hányadánál jelentkezett átmeneti hányinger, mint a szitagliptinnel kezeltéknél (20,8% és 27,1% a liraglutid vs. 4,6% a szitagliptin esetén). A 26 hét liraglutid-kezelés után megfigyelt HbA_{1c}-csökkenés (1,2 mg és 1,8 mg) és a szitagliptinnel szemben mért előny a kezelés 52 hete után is megmaradt (-1,29% és -1,51% vs. -0,88%, p < 0,0001). 52 hét után a betegek szitagliptinről liraglutidra történő átállítása a 78. héten további, statisztikailag szignifikáns HbA_{1c}-csökkenéshez vezetett (-0,24% és -0,45%, 95%-os CI: -0,41-től -0,07-ig és -0,67-től -0,23-ig), de hivatalos kontrollcsoport nem állt rendelkezésre.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban, melyben metformin- és/vagy szulfonilurea-terápián lévő nem megfelelően kontrollált betegeknek (HbA_{1c} átlaga: 8,3%) a naponta egyszer adott 1,8 mg liraglutid és a naponta kétszer adott 10 mikrogramm exenatid hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze, a liraglutid 26 hét után statisztikailag jobbnak bizonyult az exenatid-kezeléshez képest a HbA_{1c} csökkentésében (-1,12% vs. -0,79%; a becsült kezelési különbség: -0,33; 95%-os CI: -0,47-től -0,18-ig). Liraglutiddal szignifikánsan több beteg ért el 7% alatti HbA_{1c} értéket az exenatidhoz viszonyítva (54,2% vs. 43,4%, p = 0,0015). Mindkét kezelés körülbelül 3 kg átlagos testtömegcsökkenést eredményezett. 26 hét után a betegek exenatidról liraglutidra történő átállítása a 40. héten további, statisztikailag szignifikáns HbA_{1c}-csökkenéshez vezetett (-0,32%, 95%-os CI: -0,41-től -0,24-ig), de hivatalos kontrollcsoport nem állt rendelkezésre. A 26 hét során 12 súlyos nemkívánatos esemény fordult elő a 235 liraglutidot alkalmazó beteg esetén (5,1%), míg 6 súlyos

nemkívánatos esemény volt a 232 exenatidot alkalmazó betegnél (2,6%). Az események szervrendszerek szerinti megoszlása nem volt konzisztens.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban, melyben metformin terápián lévő, nem megfelelően kontrollált, 404 betegnél (HbA_{1c} átlaga: 8,4%) az 1,8 mg liraglutid és a 20 mikrogramm lixiszenatid hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze, a liraglutid 26 hetes kezelés után jobbnak bizonyult a HbA_{1c} csökkentésében, mint a lixiszenatid (-1,83% vs. -1,21%, $p < 0,0001$). A lixiszenatidhoz viszonyítva a liraglutiddal szignifikánsan több beteg ért el 7% alatti HbA_{1c}-értéket (74,2% vs. 45,5%, $p < 0,0001$), valamint 6,5%-os vagy az alatti HbA_{1c}-célértéket (54,6% vs. 26,2%, $p < 0,0001$). A testtömeg csökkenését mindkét kezelési karon megfigyelték (-4,3 kg a liraglutid és -3,7 kg a lixiszenatid esetén). Gastrointestinalis mellékhatást gyakrabban jelentettek liraglutid-kezelés esetén (43,6% vs. 37,1%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A subcutan beadást követően a liraglutid felszívódása lassú, a maximális koncentrációt 8–12 órával a beadás után éri el. Egyszeri 0,6 mg dózisú liraglutid subcutan beadása esetén a becsült maximális liraglutid-koncentráció 9,4 nmol/l (a testtömeg átlagértéke kb. 73 kg). 1,8 mg liraglutid esetén az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú liraglutid-koncentráció (AUC_{τ/24}) körülbelül 34 nmol/l értéket ért el (a testtömeg átlagértéke kb. 76 kg). A liraglutid-expozíció a testtömeg növekedésével csökken. A liraglutid expozíciója a dózissal arányosan növekedett. Egyszeri dózis alkalmazását követően a liraglutid AUC-értékének egyéni belüli variációs együtthatója 11% volt. A liraglutid abszolút biohasznosulása subcutan alkalmazás esetén körülbelül 55%.

Eloszlás

Subcutan beadást követően a látszólagos eloszlási térfogat 11-17 l. Intravénás beadás után a liraglutid eloszlási térfogatának átlagértéke 0,07 l/kg volt. A liraglutid nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 98%).

Biotranszformáció

Radioaktív izotóppal megjelölt egyszeri [³H]-liraglutid dózis egészséges személyeknek történő beadását követő 24 órán belül a plazmában lévő fő összetevő az intakt liraglutid volt. Két minor plazma metabolit volt kimutatható ($\leq 9\%$ és $\leq 5\%$ a teljes plazma radioaktivitási expozícióhoz képest). A liraglutid metabolizálása a nagyméretű fehérjékhez hasonló módon történik, és fő eliminációs útként nem azonosítottak egyetlen specifikus szervet sem.

Elimináció

[³H]-liraglutid-dózis alkalmazását követően intakt liraglutid nem volt kimutatható sem a vizeletben, sem a székletben. Az alkalmazott radioaktivitásnak csak kis része választódott ki liraglutid eredetű metabolit formájában a vizeletben vagy a székletben (sorrendben 6%, illetve 5%). A vizelettel és a széklettel főként az első 6–8 napban történt radioaktivitás kiválasztás, ami három minor metabolithoz kapcsolódott.

Egyszeri liraglutid-dózis subcutan beadását követően az átlagos clearance körülbelül 1,2 l/h volt kb. 13 órás eliminációs felezési idővel.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Egészséges személyekkel végzett farmakokinetikai vizsgálat és a betegpopuláció (életkor: 18–80 év) farmakokinetikai adatainak elemzése alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a liraglutid farmakokinetikájára.

Nem

Egészséges személyekkel végzett farmakokinetikai vizsgálat, valamint nőkből és férfiakból álló betegpopuláció farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a liraglutid farmakokinetikájára.

Rassz

Fehér, fekete, ázsiai és latin-amerikai egyénekből álló populáció farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása a liraglutid farmakokinetikájára.

Túlsúly

A populáció farmakokinetikai elemzése szerint a testtömegindexnek (BMI) nincs jelentős hatása a liraglutid farmakokinetikájára.

Májkárosodás

A liraglutid farmakokinetikáját egyszeri dózissal végzett vizsgálatban különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálták. A liraglutid expozíciója 13–23%-kal alacsonyabb volt az enyhétől a közepes fokúig terjedő májkárosodásban szenvedő betegek esetében, mint az egészséges személyeknél.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében lényegesen alacsonyabb (44%) volt az expozíció (Child-Pugh pontszám >9).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a liraglutid expozíciója alacsonyabb volt a normál vesefunkciójú személyekéhez képest. A liraglutid expozíciója sorrendben 33%-kal, 14%-kal, 27%-kal és 26%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance, CrCl 50–80 ml/perc), a közepes (CrCl 30–50 ml/perc) és a súlyos (CrCl < 30 ml/perc) fokú vesekárosodás, valamint a dialízist igénylő végstádiumú vesebetegség esetén.

Hasonlóképp, egy 26 hetes klinikai vizsgálatban közepes fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance, CrCl 30–59 ml/perc, lásd 5,1 pont) szenvedő 2-es típusú cukorbetegknél a liraglutid-expozíció 26%-kal alacsonyabb volt, ha egy olyan, különálló vizsgálatához hasonlították, melyben normál vesefunkciójú vagy enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú cukorbetegek vettek részt.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai tulajdonságokat klinikai vizsgálattal értékelték 2-es típusú diabetesben szenvedő serdülőknél és 10 éves vagy annál idősebb gyermekeknél. Serdülőknél és ezen gyermekeknél a liraglutid expozíciója hasonló volt a felnőtteknél megfigyelt expozícióhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Nem letális C-sejtes pajzsmirigy tumorokat figyeltek meg egerek és patkányok 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatainak során. Patkányoknál nemkívánatos hatást okozó szintet (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) nem észleltek. 20 hónapig kezelt majmoknál nem észleltek ezeket a tumorokat. Ezeket az elváltozásokat rágcslóknál egy olyan nem genotoxikus, specifikus GLP-1-receptor által közvetített mechanizmus okozza, amelyre a rágcslók különösen érzékenyek. Ennek jelentősége az emberre vonatkoztatva valószínűleg alacsony, de teljesen nem zárható ki. A kezeléssel összefüggő egyéb tumorokat nem találtak.

Az állatkísérletek nem utalnak a termékenységét károsan befolyásoló közvetlen hatásra, de a legmagasabb dózis esetében kismértékben megemelkedett a korai embriómortalitás. A Victoza injekció vemhesség közepidejében történt adagolása csökkent maternális testtömeget és a magzat növekedésének elmaradását okozta, továbbá nem egyértelmű hatások mutatkoztak patkányok esetén a bordákon, nyulak esetén pedig a csontvázon. Patkányoknál Victoza expozíció esetén neonatális

testnövekedés-visszamaradás volt megfigyelhető, ami a magas dózist kapó csoport esetében a szoptatás utáni időszakban is megmaradt. Nem ismert, hogy a patkányutódok visszamaradott testnövekedését a GLP-1 közvetlen hatása miatti csökkent tejfogyasztás, vagy a csökkent kalória-felvétel miatti csökkent anyatej-termelés okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
propilén-glikol
fenol
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Victoza injekcióhoz hozzáadott más anyagok a liraglutid bomlását okozhatják. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Első használat után: 1 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A hűtőszekrény fagyasztó részétől távol tartandó.

Első használat után: legfeljebb 30 °C-on tárolandó vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú üveg patron (brómbutil) dugattyúval, és (brómbutil/poliizoprén) rétegezett gumilap lezárással, amit egy poliolefinből és poliacetálból készült előretöltött, többadagos, eldobható injekciós toll tartalmaz.

Minden egyes injekciós toll 3 ml oldatot tartalmaz, amellyel 30 0,6 mg-os, 15 1,2 mg-os vagy 10 1,8 mg-os adag adható be.

Kiszerelési egységek: 1 db, 2 db, 3 db, 5 db vagy 10 db előretöltött injekciós toll.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ha nem tűnik tisztának és szintelennek vagy csaknem szintelennek, a Victoza injekciót nem szabad felhasználni.

A Victoza injekciót nem szabad felhasználni, ha korábban megfagyott.

A Victoza injekció legfeljebb 8 mm hosszúságú és 32G vastagságnál nem vékonyabb injekciós tűvel adható be. Az injekciós tollat NovoFine vagy NovoTwist eldobható injekciós tűvel történő használatra tervezték.

A csomagolás nem tartalmaz tűt.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy minden egyes injekció beadása után a helyi előírásoknak megfelelően dobja ki az injekciós tűt, és hozzacsatlakoztatott injekciós tű nélkül tárolja a Victoza injekciós tollat. Ez megakadályozza a kontaminációt, a fertőzést és az elfolyást. Ez biztosítja a pontos adagolást is.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/09/529/001-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. június 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista)), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Victoza 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
liraglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

6 mg liraglutidot tartalmaz milliliterenként. 18 mg liraglutidot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, propilén-glikol, fenol, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 injekciós toll
2 injekciós toll
3 injekciós toll
5 injekciós toll
10 injekciós toll

3 ml oldatot tartalmaz injekciós tollanként, amellyel 30 0,6 mg-os, 15 1,2 mg-os vagy 10 1,8 mg-os adag adható be.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

A Victoza injekciós tollat NovoFine vagy NovoTwist eldobható tűkkel történő használatra tervezték.
A csomagolás nem tartalmaz tűt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az injekciós tollat hozzacsatlakoztatott tű nélkül tárolja!

Csak egy személy által történő használatra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az injekciós tollat az első használat után 1 hónappal dobja ki.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Az injekciós toll az első használat után legfeljebb 30 °C-on vagy hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós toll kupakját tartsa az injekciós tollon.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

victoza

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Victoza 6 mg/ml injekció
liraglutid
Bőr alá történő beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Victoza 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban liraglutid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Victoza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Victoza alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Victoza injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Victoza injekciót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Victoza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Victoza liraglutid hatóanyagot tartalmaz. Csak olyankor segít a szervezetnek a vércukorszint csökkentésében, amikor a vércukorszint túl magas. Lassítja az étel gyomron keresztül történő áthaladását is, és segíthet megelőzni a szívbetegséget.

A Victoza injekciót akkor alkalmazzák önmagában, amikor csak diéta és fizikai aktivitás révén vércukorszintje szabályozása nem megfelelő, és nem szedhet metformint (a cukorbetegség kezelésére szolgáló másik gyógyszert).

A Victoza injekciót egyéb, a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, olyan esetekben, amikor azok nem elegendőek arra, hogy megfelelően szabályozzák a vércukorszintjét. Ezek többek között az alábbiak lehetnek:

- szájon át szedett vércukorszint-csökkentő gyógyszerek (mint például a metformin, a pioglitazon, a szulfonilurea, a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók [SGLT2i-k]) és/vagy az inzulin.

2. Tudnivalók a Victoza alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Victoza injekciót

- Ha allergiás a liraglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- A Victoza alkalmazása előtt.
- Ha korábban valamilyen hasnyálmirigy-betegsége volt, vagy jelenleg ilyen betegsége van.

Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Victoza injekciót alkalmaz.

Ezt a gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha Önnek 1-es típusú cukorbetegsége (szervezete nem termel inzulint) vagy diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség magas vércukorszinttel és légzési nehézséggel járó szövődménye) van. Nem inzulin, és ezért nem szabad az inzulin helyettesítésére alkalmazni.

A Victoza alkalmazása nem ajánlott, ha Ön művesekezelésben részesül.

A Victoza alkalmazása nem ajánlott, ha Önnek súlyos májbetegsége van.

A Victoza alkalmazása nem ajánlott, ha Önnek súlyos szívelégtelensége van.

Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha olyan súlyos gyomor- vagy bélproblémája van, ami a gyomor lassabb ürülését eredményezi (úgynevezett gasztroparézis), vagy gyulladásos bélbetegsége van.

Ha akut hasnyálmirigy-gyulladásra utaló tünetei vannak, például nem múló, erős hasi fájdalom, azonnal kezelőorvosához kell fordulnia (lásd 4. pont).

Ha Önnek pajzsmirigybetegsége van, beleértve csomó kialakulását a pajzsmirigyben és a pajzsmirigy megnagyobbodását, forduljon kezelőorvosához.

A Victoza injekcióval történő kezelés elkezdésekor néhány esetben folyadékvesztést/kiszáradást tapasztalhat, például hányás, émelygés és hasmenés esetén. Fontos, hogy kellő mennyiségű folyadék ivásával elkerülje a kiszáradást. Ha bármilyen kérdése vagy aggálya van, forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek és serdülők

A Victoza alkalmazható 10 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Nincs adat a 10 évesnél fiatalabb gyermekekkel kapcsolatban.

Egyéb gyógyszerek és a Victoza

Kérjük, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert alkalmaz, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:

- Szulfonilurea (például a glimepirid vagy a glibenklamid) vagy inzulin. Hipoglikémiát (alacsony vércukorszintet) okozhat, ha a Victoza injekciót egy szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazza, mivel a szulfonilurea és az inzulin megnöveli a hipoglikémia veszélyét. Amikor először kezdi el a két gyógyszer egyidejű használatát, kezelőorvosa úgy rendelkezhet, hogy csökkentse a szulfonilurea vagy az inzulin adagját. Kérjük, olvassa el a 4. pontban az alacsony vércukorszintre figyelmeztető tüneteket. Ha egyidejűleg egy szulfonilureát (például a glimepirid vagy a glibenklamid) is szed, vagy inzulint is alkalmaz, kezelőorvosa azt mondhatja Önnek, hogy ellenőrizze a vércukorszintjét. Ez segít kezelőorvosának annak eldöntésében, hogy módosítani kell-e a szulfonilurea vagy az inzulin adagját.
- Ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogyan csökkentse az inzulin adagját, és javasolni fogja, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét a hiperglikémia (magas vércukorszint) és a diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség egyik szövődménye, amelynél a szervezet elegendő inzulin hiányában nem tudja lebontani a glükózt) elkerülése érdekében.
- Warfarin vagy más véralvadásgátló gyógyszer. Vére alvási képességének meghatározásához gyakoribb vérvizsgálatra lehet szükség.

Terhesség és szoptatás

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve ha terhességet tervez. A Victoza injekció nem alkalmazható terhesség alatt, mert nem ismert, hogy károsíthatja-e még meg nem született gyermekét.

Nem ismert, hogy a Victoza bekerül-e az anyatejbe, ezért ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) csökkentheti koncentráló képességét. Kerülje a gépjárművezetést vagy a gépek használatát, ha a hipoglikémia tüneteit észleli. Az alacsony vércukorszint figyelmeztető jeleivel kapcsolatban lásd a 4. pontot. Kérjük, forduljon kezelőorvosához az ezzel a témakörrel kapcsolatos további információért.

Fontos információk a Victoza egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, ezért gyakorlatilag nátriummentesnek tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Victoza injekciót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

- A kezdeti adag naponta egyszer 0,6 mg, legalább egy héten keresztül.
- Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy mikor emelje fel napi egyszeri 1,2 mg-ra.
- Kezelőorvosa azt is elrendelheti, hogy emelje tovább az adagot napi egyszeri 1,8 mg-ra, amennyiben a vércukorszint megfelelő beállításához nem elegendő az 1,2 mg.

Ne változtasson az adagon, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

A Victoza injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni. Az injekciót soha ne fecskendezze be visszérbe vagy izomba. Az injekció önmagának történő beadására a legalkalmasabb helyek a következők: a comb elülső felszíne, a hasfal elülső felszíne vagy a felkar. Minden nap változtassa az injekció beadásának helyét, hogy csökkentse a csomók kialakulásának kockázatát.

Az injekciót a nap bármely időpontjában beadhatja magának, étkezésektől függetlenül. Ha megtalálta a nap legmegfelelőbb időpontját, akkor előnyös, hogy a Victoza injekciót minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban adja be magának.

Mielőtt először használná az injekciós tollat kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, miként kell azt használnia.

A részletes használati utasítás ennek a betegájékoztatónak a másik oldalán található.

Ha az előírtnál több Victoza injekciót alkalmazott

Ha az előírtnál több Victoza injekciót alkalmazott, azonnal forduljon kezelőorvosához. Orvosi kezelésre lehet szüksége. Hányingert, hányást, hasmenést vagy alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) tapasztalhat. Kérjük, nézze meg a 4. pontban az alacsony vércukorszintre figyelmeztető tüneteket.

Ha elfelejtette alkalmazni a Victoza injekciót

Ha elfelejtette beadni a szükséges adagot, akkor adja be a Victoza injekciót, amint eszébe jut.

Ha azonban már több, mint 12 óra eltelt a Victoza beadásának elmulasztott időpontja óta, akkor már ne adja be magának az elfelejtett adagot. Ilyenkor következő adagját másnap a megszokott időben adja be.

A kihagyott adag helyett ne adjon be magának soron kívül egy adagot, és ne növelje meg a következő napi adag mennyiségét a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Victoza alkalmazását

Ne hagyja abba a Victoza alkalmazását anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Ha abbahagyja az injekció alkalmazását, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- Hipoglikémia (alacsony vércukorszint). Az alacsony vércukorszint figyelmeztető tünetei hirtelen jelentkezhetnek, és az alábbiak lehetnek: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, fejfájás, szapora szívverés, rosszullet, rendkívül erős éhség, látászavarok, álmoság, gyengeség, nyugtalanság, szorongó érzés, zavartság, koncentrációs nehézség, remegés (tremor). Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogy hogyan kezelje az alacsony vércukorszintet, és mi a teendője, ha ezeket a figyelmeztető tüneteket észleli. Valószínűbb, hogy ez előfordul, ha szulfonilureát is szed vagy inzulint is alkalmaz. Kezelőorvosa csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek az adagját, mielőtt elkezdi alkalmazni a Victoza injekciót.

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- Az allergiás reakció egy súlyos formája (anafilaxiás reakció) a következő járulékos tünetekkel: légzési probléma, a torok és az arc duzzanata, gyors szívverés, stb. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, haladéktalanul azonnali orvosi segítséget kell kérnie, és tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Bélelzáródás. A székrekedés további tünetekkel járó súlyos formája, ilyen tünet például a hasi fájdalom, a puffadás, a hányás, stb.

Nagyon ritka: 10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- Hasnyálmirigy-gyulladás esetei (pankreatitisz). A hasnyálmirigy-gyulladás egy súlyos, esetlegesen életveszélyes, orvosi kezelést igénylő állapot lehet. Hagyja abba a Victoza alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Erős és nem múló hasfájás (a gyomor területén), ami a hátába sugározhat, valamint hányinger és hányás, mert ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei lehetnek.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10-ből több, mint 1 beteget érinthet.

- Hányinger. Általában egy idő után megszűnik.
- Hasmenés. Általában egy idő után megszűnik.

Gyakori

- Hányás.

A Victoza injekcióval történő kezelés elkezdésekor néhány esetben folyadékvesztést/kiszáradást tapasztalhat, pl. hányás, émelygés és hasmenés esetén. Fontos, hogy kellő mennyiségű folyadék ivásával elkerülje a kiszáradást.

- Fejfájás.
- Emésztési zavar.
- Gyomorhurut, gyomorgyulladás (gasztritisz). A tünetek közé tartozik a gyomorfájdalom, a hányinger és a hányás.
- Gyomor-nyelőcső reflux betegség (GERD). A tünetek közé tartozik a gyomorégés.
- Hasfájás vagy haspuffadás.
- Rossz hasi közérzet (diszkomfort érzés).
- Székrekedés.
- Fokozott bélgázképződés (flatulencia).
- Csökkent étvágy.
- Hörghurut.

- Egyszerű megfázás.
- Szédülés.
- Szapora pulzus.
- Fáradtság.
- Fogfájás.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók (pl. véralfutás, fájdalom, irritáció, viszketés és bőrkütés).
- A hasnyálmirigyenzyme, például a lipáz és az amiláz szintjének emelkedése.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet.

- Allergiás reakciók, olyanok mint a viszketés (pruritusz) és a csalánkiütés (urtikária, egy bizonyos típusú bőrkütés).
- Kiszáradás (dehidráció), néha a vesefunkció csökkenésével együtt.
- Rossz közérzet.
- Epekövesség
- Epehólyag-gyulladás.
- Megváltozott ízérzékelés.
- A gyomorürülés lassulása.

Nem ismert: A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- Egy amiloid nevű fehérje felhalmozódása bőr alatti csomók kialakulását okozhatja (bőramiloidózis; nem ismert, hogy ez milyen gyakorisággal fordul elő).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Victoza injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontás előtt:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrény mélyhűtő részétől távol tartandó.

Használat közben:

Az injekciós tollat 1 hónapig tárolhatja, ha legfeljebb 30 °C hőmérsékleten vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), a hűtőszekrény mélyhűtő részétől távol, tárolja. Nem fagyasztható!

Amikor éppen nem használja az injekciós tollat, az injekciós toll kupakját a fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós tollon.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta vagy nem színtelen, illetve nem majdnem színtelen.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Victoza?

- A készítmény hatóanyaga a liraglutid. 1 ml injekciós oldat 6 mg liraglutidot tartalmaz. Egy előretöltött injekciós toll 18 mg liraglutidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, propilén-glikol, fenol és injekcióhoz való víz.

Milyen a Victoza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Victoza tiszta, és színtelen vagy csaknem színtelen oldatos injekció, amely előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. Minden egyes injekciós toll 3 ml oldatot tartalmaz, amellyel 30 0,6 mg-os, 15 1,2 mg-os vagy 10 1,8 mg-os adag adható be.

A Victoza 1, 2, 3, 5 vagy 10 injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A csomagolás nem tartalmaz tűt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A VICTOZA INJEKCIÓS TOLL HASZNÁLATI UTASÍTÁSA

Az injekciós toll használata előtt, kérjük, olvassa el figyelmesen ezeket az utasításokat.

Injekciós tolla 18 mg liraglutiddal kerül forgalomba.

0,6 mg, 1,2 mg vagy 1,8 mg adagot választhat.

Az injekciós tollat NovoFine vagy NovoTwist, legfeljebb 8 mm hosszú és 32G (0,25/0,23 mm) vastagságnál nem vékonyabb, eldobható injekciós tűkkel történő használatra tervezték.

Tű (minta)



Victoza injekciós toll



Készítse elő az injekciós tollat

Ellenőrizze az injekciós toll nevét és színes címkéjét, és győződjön meg arról, hogy az liraglutidot tartalmaz. Ha nem a megfelelő gyógyszert alkalmazza az súlyos károsodást okozhat.

Húzza le az injekciós toll kupakját.



Húzza le a papír védőlapot egy új eldobható tűről. Egyenesen és szorosan csavarja rá a tűt az injekciós tollra.



Húzza le a külső tűsapkát, és tegye félre későbbre.



Húzza le a belső tűsapkát, és dobja ki.



⚠ Minden egyes injekció beadásához mindig új tűt használjon. Ez csökkenti a szennyeződés, a fertőzés, a liraglutid-elfolyás, az elzáródott tű és a pontatlan adagolás kockázatát.

⚠ Vigyázzon, hogy ne hajlítsa meg, vagy ne károsítsa a tűt.

⚠ Soha ne kísérelje meg visszatenni a belső tűsapkát a tűre. Megsúrhatja magát a tűvel.

Az injekciós toll gondozása

- Ne próbálja megjavítani az injekciós tollát, és ne próbálja meg szétszedni.
- Tartsa távol az injekciós tollat a szennyeződéstől, portól és mindenfajta folyadéktól.
- Az injekciós tollat enyhe mosószerrel megnedvesített textíliával tisztítsa meg.
- Ne kísérelje meg megmosni, beáztatni vagy kenőanyaggal megkenni – ez árthat az injekciós tollnak.

⚠ Fontos információk

- Injekciós tollát és tűt senkivel se használja közösen.
- Az injekciós tollat mások – főleg gyermekek – elől elzárva kell tartani!
- Minden nap változtassa az injekció beadásának helyét, hogy csökkentse a csomók kialakulásának kockázatát.

Mindegyik új injekciós tollal, ellenőrizze az áramlást

Mindegyik új injekciós tollnál ellenőrizze az áramlást, mielőtt az első injekciót beadná vele. Ha az injekciós tollat már használatba vette, folytassa a H „Válassza ki az adagját” lépéssel.

Forgassa el az adagbeállítót egészen addig, amíg az áramlás-ellenőrző jel egy vonalba nem kerül a mutatóval.



Tartsa az injekciós tollat a tűvel felfelé. Az ujjával néhányszor finoman kocogtassa meg a patron. Ennek hatására a légbuborékok a patron felső részében gyűlnek össze.



Továbbra is tartsa az injekciós tollat a tűvel felfelé, és nyomja be az adagológombot, egészen addig, amíg a 0 mg egy vonalba nem kerül a mutatóval.

Egy liraglutid cseppnek kell megjelennie a tű hegyén. Ha nem jelenik meg a csepp, ismételje meg az **E – G** lépéseket, legfeljebb 4 alkalommal.

Ha még ekkor sem jelenik meg egy liraglutid csepp, cserélje ki a tűt, majd ismételje meg az **E – G** lépéseket, még egyszer.

Ne használja az injekciós tollat, ha még ezután sem jelent meg egy liraglutid csepp. Ez annak a jele, hogy az injekciós toll meghibásodott és egy újat kell használnia.



- ⚠ Ha az injekciós tollat kemény felületre ejtette, illetve arra gyanakszik, hogy valami probléma van az injekciós tollal, mindig helyezzen fel egy új eldobható tűt, és az injekció beadása előtt ellenőrizze az áramlást.

Válassza ki az adagját

Mindig ellenőrizze, hogy a mutató a 0 mg-mal egy vonalban van-e.

Forgassa el az adagbeállítót egészen addig, amíg a mutató az Ön számára szükséges adaggal egy vonalba nem kerül (0,6 mg, 1,2 mg vagy 1,8 mg).

Ha véletlenül rossz adagot választott ki, egyszerűen módosítsa azt oly módon, hogy az adagbeállítót visszafelé vagy tovább forgatja, egészen addig, amíg a megfelelő adag egy vonalba nem kerül a mutatóval.

Ügyeljen arra, hogy az adagbeállító visszafelé történő forgatása közben ne nyomja meg az adagológombot, mert ilyenkor liraglutid folyhat ki.

Ha az adagbeállító megáll, mielőtt az Ön számára szükséges adag egy vonalba kerülne a mutatóval, az injekciós tollban már nem maradt elegendő liraglutid egy teljes adaghoz. Ekkor a következő két lehetőség közül választhat:

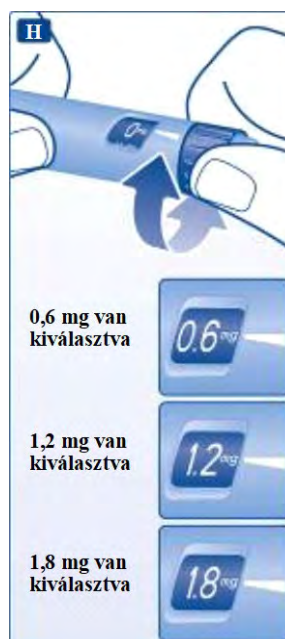
Adagját két injekcióra osztja szét:

Forgassa el az adagbeállítót bármelyik irányba egészen addig, amíg a 0,6 mg vagy az 1,2 mg felirat egy vonalba nem kerül a mutatóval. Adja be az adagot. Ezután, készítsen elő egy új injekciós tollat az injekció beadásához, és adja be a teljes adag kiegészítéséhez szükséges hiányzó mg mennyiséget.

Csak akkor oszthatja szét az adagját a jelenlegi és az új injekciós toll között, ha az ezzel kapcsolatos oktatásban részesült vagy az egészségügyi szakember erre utasította. Használjon számológépet az adagok megtervezéséhez. Ha rosszul osztja szét az adagját, túl sok vagy túl kevés liraglutidot adhat be.

A teljes adagot egy új injekciós tollal adja be:

Ha az adagbeállító megáll, még mielőtt a 0,6 mg egy vonalba kerülne a mutatóval, készítsen elő egy új injekciós tollat, és az új injekciós tollal adja be a teljes adagot.



- ⚠ Ne kíséreljen meg a lehetséges 0,6 mg, 1,2 mg vagy 1,8 mg helyett más adagot kiválasztani. Annak érdekében, hogy Ön a megfelelő adagot kapja meg, a kijelzőn látható számoknak pontosan egy vonalba kell kerülniük a mutatóval. Miközben forgatja, az adagbeállító kattog. Az adagját ne a kattánások alapján válassza ki. Ne használja a patron skáláját arra, hogy a beadandó liraglutid mennyiségét meghatározza – ez ahhoz nem elég pontos.

Adja be injekcióként az adagját A tűt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által mutatott injekciós technikával szúrja a bőrébe. Ezután kövesse az alábbi utasításokat: A befecskendezéshez egészen addig nyomja be az adagológombot, amíg a 0 mg egy vonalba nem kerül a mutatóval. Ügyeljen arra, hogy befecskendezés közben a többi ujjával véletlenül se érjen hozzá a kijelzőhöz, illetve ne nyomja oldalirányba az adagbeállítót. Ez ugyanis megakadályozhatja az injekció beadását. Az adagológombot tartsa benyomva, és hagyja a tűt a bőre alatt legalább 6 másodpercig. Ezzel biztosítja azt, hogy a teljes adagját megkapja.	
Húzza ki a tűt. Ezután a tű hegyén egy csepp liraglutidot láthat. Ez normális jelenség, és nem befolyásolja az adagját.	
Vezesse a tű hegyét a külső tűsapkába anélkül, hogy megérintené a tűt vagy a külső tűsapkát.	
Miután a tű a külső tűsapka belsejébe került, óvatosan nyomja rá teljesen a külső tűsapkát. Ezután csavarja le a tűt. Megfelelő körültekintéssel dobja ki, és tegye vissza az injekciós toll kupakját. Amikor az injekciós toll kiürült, megfelelő körültekintéssel, hozzacsatlakoztatott tű nélkül dobja ki. Kérjük, a helyi előírásoknak megfelelően dobja ki az injekciós tollat és a tűt.	
⚠ Minden egyes injekció beadása után, mindig vegye le a tűt az injekciós tollról, és hozzacsatlakoztatott tű nélkül tárolja az injekciós tollat. ⚠ Ez csökkenti a szennyeződés, a fertőzés, a liraglutid-elfolyás, az elzáródott tű és a pontatlan adagolás kockázatát. ⚠ A gondozóknak nagyon óvatosan kell kezelniük a használt tűket, hogy megelőzzék a tű által okozott sérülést és a fertőzések átvitelét.	

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a liraglutidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a PRAC tudományos következtetései az alábbiak:

Tekintettel a szakirodalomból, a spontán jelentésekből a cutan amyloidosisról rendelkezésre álló adatokra, melyek között néhány esetben szoros időbeli összefüggés, az elvégzett biopszia pozitív eredménye található, és a plauzibilis hatásmechanizmusra, a PRAC úgy gondolja, hogy legalább az ok-okozati összefüggés ésszerű lehetősége fennáll a liraglutid és a cutan amyloidosis megjelenése között. A PRAC úgy döntött, hogy a liraglutidot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásainak áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A liraglutidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a liraglutid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosítását javasolja.