

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victoza 6 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml tirpalo yra 6 mg liragliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje esančiuose trijuose ml yra 18 mg liragliutido (*liraglutidum*).

* žmogaus į gliukagoną panašaus peptido-1 (ang. k. GLP-1) analogas, gaminamas *Saccharomyces cerevisiae* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis arba beveik bespalvis izotoninis tirpalas; pH = 8,15.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Victoza skirtas gydyti suaugusiesiems, paaugliams ir 10-ies metų bei vyresniems vaikams kai 2 tipo cukrinio diabeto kontrolei nepakanka dietos ir fizinio aktyvumo:

- kaip monoterapija kai metformino vartojimas laikomas netinkamu dėl netoleravimo arba kontraindikacijų.
- kartu su kitais diabetui gydyti skirtais vaistiniais preparatais.

Tyrimų duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei bei širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius bei tirtas populiacijas pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradinė liragliutido dozė yra 0,6 mg per parą, kad virškinimo trakte būtų geriau toleruojama. Praėjus ne mažiau kaip vienai savaitei dozę reikia didinti iki 1,2 mg. Kai kuriems pacientams turėtų būti naudinga dozę didinti nuo 1,2 mg iki 1,8 mg ir atsižvelgus į klinikinį atsaką, praėjus ne mažiau kaip vienai savaitei dozę galima didinti iki 1,8 mg, kad geriau būtų kontroliuojamas gliukozės kiekis kraujyje. Didesnės nei 1,8 mg dozės per parą vartoti nerekomenduojama.

Hipoglikemijos rizikos sumažinimui, gydymą sulfonilkarbamidu arba insulinu papildžius Victoza, gali reikėti sumažinti sulfonilkarbamido arba insulino dozę (žr. 4.4 skyrių). Gydymą derinyje su sulfonilkarbamidu arba tiazolidinedionu galima skirti tik suaugusiesiems.

Victoza dozei koreguoti patiems pacientams gliukozės kiekio kraujyje matuoti nereikia. Būtina savarankiškai tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pakoreguoti sulfonilkarbamido ir insulino dozę, ypač kai pradama Victoza terapija ir mažinama insulino dozė. Rekomenduojama laipsniškai mažinti insulino dozę.

Specialios žmonių grupės

Senyvo amžiaus pacientai (vyresni kaip 65 metų amžiaus)

Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pažeidimas, dozės koreguoti nereikia. Nėra gydymo patirties pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga, todėl Victoza nerekomenduojama vartoti šiems pacientams (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos pakenkimas, dozės koreguoti nereikia. Victoza nerekomenduojamas vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos pakenkimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Paaugliams ir 10-ies metų bei vyresniems vaikams dozės koreguoti nereikia. Nėra duomenų apie jaunesnius kaip 10 metų vaikus (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Victoza negalima leisti į veną arba į raumenis.

Victoza vartojamas vieną kartą per parą bet kuriuo metu neatsižvelgiant į maitinimosi laiką ir gali būti leidžiamas po oda pilvo, šlaunų ar žasto srityje. Injekcijos vietą ir laiką galima keisti nekoreguojant dozės, tačiau pageidautina Victoza leisti kasdien tuo pačiu metu, pasirinkus patogiausią paros laiką. Injekcijos vietas reikia visada keisti tam, kad būtų sumažinta amiloido san kaupų atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Papildomų vartojimo instrukcijų žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Liragliutidas neturi būti skiriama pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, arba gydant diabetinę ketoacidozę.

Liragliutidas nėra insulino pakaitalas. Gauta pranešimų apie diabetinę ketoacidozę, nustatytą nuo insulino priklausomiems pacientams, staigiai nutraukus insulino vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, sergantiems IV funkcinės klasės, pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją, staziniu širdies nepakankamumu, gydymo patirties nėra, todėl šiems pacientams liragliutido vartoti nerekomenduojama.

Vartojimo pacientams, sergantiems uždegimine žarnų liga ir diabetine skrandžio pareze, patirties yra nedaug. Šiems pacientams liragliutido vartoti nerekomenduojama, kadangi su šio vaisto vartojimu yra siejamos laikinos virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą.

Aspiracija, susijusi su bendrąja nejautra arba gilia sedacija

Gauta pranešimų apie plaučių aspiracijos atvejus pacientams, vartojantiems GLP-1 receptorių agonistus, kuriems taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl, prieš atliekant procedūras taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją reikia atsižvelgti į padidėjusią likutinio skrandžio turinio

riziką dėl sulėtėjusio skrandžio ištuštinimo (žr. 4.8 skyrių).

Ūmus pankreatitas

Gydant GLP-1 receptorių agonistais buvo pastebėti ūmaus pankreatito atvejai. Pacientus reikia informuoti apie ūmiam pankreatitui būdingus simptomus. Įtarus pankreatitą, liragliutido vartojimą reikia nutraukti; jei ūmus pankreatitas patvirtinamas, negalima iš naujo pradėti vartoti liragliutidą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Skyd liaukės ligos

Skyd liaukės nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip gūžys, buvo pastebėti klinikinių tyrimų metu tiems pacientams, kurie prieš tai jau sirgo kokia nors skyd liaukės liga. Todėl šie pacientai liragliutidą turėtų vartoti atsargiai.

Hipoglikemija

Pacientams, kartu su liragliutidu vartojantiems sulfonilkarbamidą arba insuliną, gali padidėti hipoglikemijos rizika (žr. 4.8 skyrių). Mažinant sulfonilkarbamido arba insulino dozę, galima sumažinti hipoglikemijos riziką.

Dehidracija

Liragliutidu gydytiems pacientams pastebėta dehidracijos požymių, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą bei ūminį inkstų nepakankamumą. Pacientus, gydomus liragliutidu, reikia įspėti apie galimą dehidracijos riziką, kuri atsiranda dėl šalutinio poveikio virškinimo traktui, ir patarti imtis priemonių, kad išvengtų skysčių praradimo.

Pagalbinės medžiagos

Vienoje Victoza dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimų *in vitro* metu nustatyta labai maža liragliutido farmakokinetinės sąveikos su kitomis veikliosiomis medžiagomis, susijusiomis su citochromu P450 ir jungimusi prie plazmos baltymų, galimybė.

Šiek tiek vėlesnis skrandžio ištuštėjimas, vartojant liragliutidą gali turėti įtakos kartu per burną vartojamų vaistinių preparatų absorbcijai. Sąveikos tyrimų rezultatai neparodė jokio kliniškai reikšmingo absorbcijos vėlavimo, todėl dozės koreguoti nereikia. Keliems pacientams, vartojusiems liragliutidą, pasireiškė bent vienas sunkaus viduriavimo epizodas. Viduriavimas gali veikti kartu vartojamų geriamų vaistinių preparatų absorbciją.

Varfarinas ir kiti kumarino dariniai

Sąveikos tyrimų neatlikta. Negalima atmesti kliniškai reikšmingos sąveikos su veikliosiomis medžiagomis, kurių tirpumas arba terapinis indeksas mažas, pavyzdžiui, varfarinu. Pacientus, vartojančius varfariną arba kitus kumarino darinius, pradėjus gydyti Victoza, rekomenduojama dažniau stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

Paracetamolis

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendros paracetamolio ekspozicijos, pavartojus 1000 mg vienkartinę dozę. Paracetamolio $C_{\max}$ sumažėjo 31 %, o vidutinis $t_{\max}$ pailgėjo iki 15 min. Kartu vartojant paracetamolį, dozės koreguoti nereikia.

Atorvastatinas

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendros atorvastatino ekspozicijos iki kliniškai reikšmingo laipsnio, paskyrus vienkartinę 40 mg atorvastatino dozę, todėl, skiriant liragliutidą, atorvastatino dozės koreguoti nereikia. Atorvastatino $C_{\max}$ sumažėjo 38 % ir vidutinis $t_{\max}$ pailgėjo nuo 1 val. iki 3 val., kartu vartojant liragliutidą.

Grizeofulvinas

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendros grizeofulvino ekspozicijos, paskyrus vienkartinę 500 mg grizeofulvino dozę. Grizeofulvino $C_{\max}$ padidėjo 37 %, o vidutinis $t_{\max}$ nepasikeitė. Grizeofulvino ir kitų blogai tirpstančių ir didelės skvarbos komponentų dozių koreguoti nereikia.

Digoksinas

Paskyrus vienkartinę 1 mg digoksino dozę kartu su liragliutidu, digoksino AUC sumažėjo 16 %; $C_{\max}$ sumažėjo 31 %. Digoksino didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko ($t_{\max}$) mediana pailgėjo nuo 1 val. iki 1,5 val. Remiantis šiais rezultatais digoksino dozių koreguoti nereikia.

Lizinoprilis

Paskyrus vienkartinę 20 mg lizinoprilio dozę kartu su liragliutidu, lizinoprilio AUC sumažėjo 15 %; $C_{\max}$ sumažėjo 27 %. Lizinoprilio didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo laiko ($t_{\max}$) mediana pailgėjo nuo 6 val. iki 8 val. kartu vartojant liragliutidą. Remiantis šiais rezultatais lizinoprilio dozių koreguoti nereikia.

Geriamieji kontraceptikai

Paskyrus vienkartinę geriamųjų kontraceptinių preparatų dozę, liragliutidas sumažino etinilestradiolio ir levonorgestrelio $C_{\max}$ atitinkamai 12 % ir 13 %. Vartojant liragliutidą, abiejų medžiagų $t_{\max}$ pailgėjo 1,5 val. Bendrai etinilestradiolio ar levonorgestrelio ekspozicijai kliniškai reikšmingo poveikio nebuvo, todėl kartu vartojant liragliutidą kontraceptinis poveikis turėtų nepakisti.

Insulinas

Paskyrus vieną 0,5 V/kg insulino detemiro dozę su 1,8 mg liragliutido 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, esant nusistovėjusiai koncentracijai, nei farmakokinetinė, nei farmakodinaminė sąveika tarp liragliutido ir insulino detemiro nebuvo pastebėta.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie liragliutidą vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Liragliutido nėštumo metu vartoti negalima ir vietoj jo rekomenduojama vartoti insuliną. Jeigu pacientė ruošiasi pastoti arba pastoja, Victoza vartojimą reikia nutraukti.

Žindymas

Nėra žinoma, ar liragliutidas išskiriamas su motinos pienu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad liragliutido ir panašios struktūros metabolitų pernaša į pieną nedidelė. Ikiklinikiniai tyrimai parodė su vartojimu susijusį žindomų žiurkės naujagimių jauniklių augimo sulėtėjimą (žr. 5.3 skyrių). Dėl patirties stokos, Victoza žindymo laikotarpiu reikia nevartoti.

Vaisingumas

Neskaitant nežymaus gyvų implantų skaičiaus sumažėjimo, gyvūnų tyrimai neparodė žalingo poveikio vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Victoza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientams reikia patarti laikytis atsargumo priemonių, norint išvengti hipoglikemijos vairuojant arba valdant mechanizmus, ypač kai Victoza vartojamas kartu su sulfonilkarbamidu arba insulinu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Penkiuose ilgalaikiuose 3a fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo daugiau kaip 2500 suaugusių pacientų, kurie vartojo tik Victoza arba jį vartojo kartu su metforminu, sulfonilkarbamidu (su arba be metformino) arba metforminu ir roziglitazonu.

Pačios dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu, buvo virškinimo trakto sutrikimai: pykinimas ir viduriavimas pasireiškė labai dažnai, o vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ir dispepsija pasireiškė dažnai. Gydomo pradžioje virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti dažniau. Šios reakcijos, tęsiant vartojimą, dažniausiai išnyksta per kelias dienas ar savaites. Galvos skausmas ir nazofaringitas taip pat pasireiškė dažnai. Be to, dažnai pasireiškė hipoglikemija, o kai liragliutidas buvo vartojamas kartu su sulfonilkarbamidu, hipoglikemija pasireiškė labai dažnai. Sunki hipoglikemija pirmiausiai stebėta kartu vartojant sulfonilkarbamidą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į liragliutidą, užfiksuotos ilgalaikių 3a fazės kontroliuojamų tyrimų, LEADER tyrimo (ilgalaikis kardiovaskulinių išeičių tyrimas) metu ir pagal spontaninius pranešimus (vaistui patekus į rinką).

Visų pranešimų dažnis apskaičiuotas remiantis atitinkamų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimu 3a fazės klinikinių tyrimų metu.

Dažniai yra apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos iš ilgalaikių kontroliuojamų 3a fazės tyrimų, ilgalaikio kardiovaskulinių išeičių tyrimo (LEADER) ir spontaninių pranešimų (vaistui patekus į rinką)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Nazofaringitas Bronchitas				
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinės reakcijos		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipoglikemija Anoreksija Apetito sumažėjimas	Dehidratacija			
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas Svaigulys	Disgeuzija			
Širdies sutrikimai		Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis				
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Viduriavimas	Vėmimas Dispepsija Viršutinės pilvo dalies skausmas Vidurių užkietėjimas Gastritas Dujų susikaupimas Pilvo ištempimas Gastroezofaginio reflukso liga Pilvo diskomfortas	Užsitęsęs skrandžio ištuštėjimas	Žarnyno obstrukcija	Pankreatitas (įskaitant nekrozinį pankreatitą)	
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai			Cholelitiazė Cholecistitas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Dilgėlinė Niežėjimas			Odos amiloidozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų veiklos sutrikimas Ūmus inkstų nepakankamumas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Reakcijos injekcijos vietoje	Negalavimas			

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos	Dažnis nežinomas
Tyrimai			Lipazės aktyvumo padidėjimas* Amilazės aktyvumo padidėjimas*			

*Kontroliuojamuose 3b ir 4 fazės klinikiniuose tyrimuose, kai jie buvo matuojami.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas

Klinikinio tyrimo metu vartojant vieną liragliutidą, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo mažesnis nei dažnis pacientams, vartojusiems lyginamąjį veiklųjį preparatą (glimepiridą). Dažniausiai pasireiškę nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto sutrikimai, infekcijos ir infestacijos.

Hipoglikemija

Dauguma patvirtintų hipoglikemijos epizodų klinikinių tyrimų metu buvo silpni. Tyrimo metu, kuriame buvo vartojamas vienas liragliutidas, sunkios hipoglikemijos nebuvo stebėta. Sunki hipoglikemija gali pasireikšti nedažnai ir pirmiausiai tada, kai liragliutidas vartojamas kartu su sulfonilkarbamidu (0,02 reiškinio per paciento metus). Stebėta labai nedaug epizodų (0,001 epizodo per paciento metus), pasireiškusių liragliutidą skiriant kartu su kitais nei sulfonilkarbamidais per burną vartojamais vaistais nuo diabeto. Vartojant kartu su baziniu insulinu ir liragliutidu hipoglikemijos rizika yra maža (1,0 epizodas per vienerius paciento metus, žr. 5.1 skyrių). Tyrimo LEADER metu, vartojant liragliutidą, buvo nustatytas mažesnis sunkių hipoglikemijos epizodų dažnis negu vartojant placebą (1,0 palyginus su 1,5 reiškinio 100-ai paciento metų; apskaičiuotas dažnių santykis 0,69 [nuo 0,51 iki 0,93]) (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, tyrimo pradžioje ir vėliau bent 26 savaites gydytiems mišriu insulinu, sunkios hipoglikemijos dažnis, vartojant liragliutidą arba placebą, abiem atvejais buvo 2,2 reiškinio 100-ai paciento metų.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Kai liragliutidas buvo vartojamas kartu su metforminu, 20,7 % pacientų pranešė apie bent vieną pykinimo epizodą ir 12,6 % pacientų pranešė apie bent vieną viduriavimo epizodą. Kai liragliutidas buvo vartojamas kartu su sulfonilkarbamidu, 9,1 % pacientų pranešė apie bent vieną pykinimo epizodą ir atitinkamai 7,9 % pacientų pranešė apie bent vieną viduriavimo epizodą. Dauguma epizodų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė priklausomai nuo dozės. Toliau vartojant daugumai pacientų, kuriems pradžioje pasireiškė pykinimas, reiškinio dažnis ir sunkumas sumažėjo.

Vyresniems nei 70 metų pacientams gali pasireikšti daugiau poveikių virškinimo traktui, gydant liragliutidu. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas yra atitinkamai 60-90 ml/min. ir 30–59 ml/min.), gali pasireikšti daugiau poveikių virškinimo traktui, gydant liragliutidu.

Cholelitiazė ir cholecistitas

Ilgalaikiais, kontroliuojamais 3a fazės klinikiniais liragliutido tyrimais buvo nustatyti keli cholelitiazės (0,4%) ir cholecistito (0,1%) atvejai. Tyrimu LEADER nustatytas cholelitiazės ir cholecistito dažnis, vartojant liragliutidą, atitinkamai buvo 1,5% ir 1,1%, o vartojant placebą – 1,1% ir 0,7% (žr. 5.1 skyrių).

Nutraukimas

Ilgalaikių kontroliuojamų tyrimų metu (26 savaičių ar ilgiau trunkančių) vartojimo nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reakcijų buvo 7,8 % tarp liragliutidą vartojusių pacientų ir 3,4 % tarp lyginamąjį preparatą vartojusių pacientų. Pats dažniausias nepageidaujamas poveikis, dėl kurio pacientai nutraukė liragliutido vartojimą, buvo pykinimas (2,8 % pacientų) ir vėmimas (1,5 %).

Odos amiloidozė

Odos amiloidozė gali atsirasti injekcijos vietoje (žr. 4.2 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Ilgalaikių (26 savaičių ir ilgesnės trukmės) kontroliuojamų tyrimų metu pranešta, kad 2 % pacientų, vartojusių Victoza, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje. Šios reakcijos dažniausiai buvo lengvos.

Pankreatitas

Ilgalaikių kontroliuojamų 3 fazės klinikinių tyrimų su Victoza metu buvo pranešta apie kelis (< 0,2 %) ūmaus pankreatito atvejus. Apie pankreatitą buvo pranešta ir po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje. Tyrimu LEADER nustatytas gydytojo sprendimu patvirtinto ūminio pankreatito dažnis, vartojant liragliutidą, buvo 0,4%, o vartojant placebo – 0,5% (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Alerginės reakcijos

Alerginės reakcijos, tokios kaip dilgėlinė, išbėrimas ir niežėjimas, buvo praneštos iš Victoza vartojimo patirties vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Keli anafilaksinio reakcijų atvejai su papildomais simptomais (sumažėjusiu kraujospūdžiu, širdies plakimu, dusuliu ir edema) buvo pranešti esant Victoza rinkoje. Ilgos trukmės klinikinių tyrimų su Victoza metu buvo pranešta keli (0,05 %) angioneurozinės edemos atvejai.

Vaikų populiacija

Bendrai paėmus, nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių paaugliams ir 10-ies metų bei vyresniems vaikams, dažnumas, tipas ir sunkumas buvo panašūs kaip suaugusiųjų populiacijoje. Didesnis patvirtintų hipoglikeminių epizodų dažnumas nustatytas liragliutidu gydytų pacientų grupėje (0,58 įvykio/per paciento metus) palyginus su placebo grupe (0,29 įvykio/per paciento metus). Insulinu gydytiems pacientams prieš patvirtintą hipoglikemijos epizodą dažnumas buvo didesnis liragliutido grupėje (1,82 įvykio/per paciento metus) palyginus su placebo grupe (0,91 įvykio/per paciento metus). Liragliutidu gydytų pacientų grupėje sunkių hipoglikemijos epizodų nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ir remiantis patirtimi vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, perdozavimo atvejai nustatyti, suvartojus iki 40 kartų didesnę dozę (72 mg) nei rekomenduojama palaikomoji dozė. Pranešta apie reiškinis, įskaitant sunkų pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir sunkią hipoglikemiją. Perdozavus reikia pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą pagal paciento klinikinius požymius ir simptomus. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia dehidratacijos klinikinių požymių bei sekti glikemiją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistai, vartojami sergant diabetu, į gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) analogas. ATC kodas: A10BJ02

Veikimo mechanizmas

Liragliutidas yra GLP-1 analogas, pasižymintis 97 % sekos homologija žmogaus GLP-1, kuris jungiasi prie GLP-1 receptorių ir juos dirgina. GLP-1 receptorių yra natūralaus GLP-1 taikiny, endogeninis

inkrecinis hormonas, skatinantis nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių. Skirtingai nei natūralaus GLP-1, liragliutido farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės žmonėms tinkamos vartojant kartą per parą. Pavartojus po oda, užsitęsęs veikimas pagrįstas trimis mechanizmais: paties junginio savybių, dėl kurio vyksta lėta absorbcija; jungimosi prie albumino; ir didesnio fermentinio stabilumo dipeptidilpeptidazei-4 (DPP-4) bei neutralios endopeptidazės (NEP) fermentams, dėl kurio plazmos pusinės eliminacijos periodas ilgas.

Liragliutidas daro poveikį specifiskai sąveikaudamas su GLP-1 receptoriais, dėl to didėja ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP). Liragliutidas stimuliuoja insulino sekreciją nuo gliukozės priklausomu būdu. Kartu liragliutidas sumažina per didelę gliukagono sekreciją, taip pat nuo gliukozės priklausomu būdu. Taigi, kai gliukozės kiekis kraujyje didelis, insulino sekrecija stimuliuojama, o gliukagono sekrecija slopinama. Hipoglikemijos metu – priešingai, liragliutidas sumažina insulino sekreciją ir neveikia gliukagono sekrecijos. Gliukozės kiekio kraujyje sumažinimo mechanizmui taip pat priklauso nežymiai sulėtėjęs skrandžio išsistūtinimas. Liragliutidas mažina kūno svorį ir kūno riebalų masę mechanizmais, kuriems priklauso sumažintas alkis ir sumažintas energijos suvartojimas.

GLP yra fiziologinis apetito ir maisto kiekio suvalgymo reguliatorius, tačiau, tikslus jo veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Tyrimuose su gyvūnais periferinis liragliutido skyrimas paskatino smegenų centrų, dalyvaujančių apetito reguliavime, įsisavinimą, kur liragliutidas, per specifinį GLP-1 receptoriaus (GLP-1R) aktyvavimą, padidino pagrindinį sotumo ir sumažino pagrindinį alkio signalus, dėl ko sumažėjo kūno svoris.

GLP-1 receptoriai taip pat aptinkami specifinėse širdies, kraujagyslių, imuninės sistemos ir inkstų vietose. Aterosklerozės pelių modeliuose liragliutidas sustabdė plokštelių vystymąsi aortoje ir sumažino uždegimą plokštelėse. Be to, liragliutidas teigiamai veikia plazmos lipidus. Liragliutidas nesumažina jau susiformavusių plokštelių dydžio.

Farmakodinaminis poveikis

Liragliutidas veikia 24 valandas ir pagerina glikemijos kontrolę sumažindamas gliukozės kiekį kraujyje nevalgius ir po valgio pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tiek glikemijos kontrolės gerinimas, tiek sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumo sumažėjimas yra neatskiriama II tipo cukrinio diabeto gydymo dalis.

Norint įvertinti liragliutido poveikį kontroliuojant gliukozės kiekį buvo atlikti penki dvigubai koduoti, atsitiktinės atrankos, kontroliuojami 3a fazės suaugusiųjų klinikiniai tyrimai (2 lentelė). Gydant liragliutidu buvo pasiektas kliniskai ir statistškai reikšmingas gliukozilinto hemoglobino A_{1c} (HbA_{1c}), gliukozės kiekio plazmoje nevalgius ir gliukozės kiekio pagerėjimas pavalgis, lyginant su placebo.

Šiuose tyrimuose dalyvavo 3978 gydomi pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu (2501 pacientas, gydomas liragliutidu), 53,7 % vyrų ir 46,3 % moterų; 797 pacientai (508 gydomi liragliutidu) buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, bei 113 pacientų (66 gydomi liragliutidu) buvo 75 metų amžiaus ir vyresni.

Papildomuose liragliutido tyrimuose dalyvavo 1901 pacientas, buvo atlikti keturi atviri atsitiktinės atrankos, kontroliuojami tyrimai (dalyvavo atitinkamai 464, 658, 323 ir 177 pacientai) ir vienas dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavusiems II tipo diabetu sergantiems pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos pažeidimas (279 pacientai).

Liragliutidas buvo tiriamas dideliame širdies ir kraujagyslių reiškinių baigčių tyrime (tyrime LEADER), kuriame dalyvavo 9340 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir turinčių didelę širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

- Gliukozės kiekio kraujyje kontrolė

Monoterapija

Skiriant monoterapiją liragliutidu 52 savaites, gautas statistiškai reikšmingas ir ilgalaikis HbA_{1c} sumažėjimas, palyginus su 8 mg glimepirido (–0,84 % 1,2 mg grupėje, –1,14 % 1,8 mg grupėje, palyginus su –0,51 % palyginamojoje grupėje), pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi arba dieta ir fiziniu aktyvumu, arba geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto monoterapija, skiriant dozę, ne didesnę kaip pusę maksimalios dozės (2 lentelė).

Derinyje su geriamaisiais vaistais nuo diabeto

Liragliutidas, gydant 26 savaites kartu su metforminu, glimepiridu, arba metforminu ir roziglitazonu arba SGLT2i ir (arba) metforminu, parodė statistiškai reikšmingą ir ilgalaikį HbA_{1c} sumažėjimą, lyginant su pacientais, gaunančiais placebo (2 lentelė).

2 lentelė 3 fazės klinikinio tyrimo monoterapija liragliutinu (52 savaitės) ir liragliutinas derinyje su geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto (26 savaitės)

	N	Vidutinis pradinis HbA _{1c} (%)	Vidutinis HbA _{1c} pokytis nuo pradinio (%)	Pacientai (%), kuriems pasiektas HbA _{1c} <7 %	Vidutinis pradinis svoris (kg)	Vidutinis svorio pokytis nuo pradinio (kg)
Monoterapija						
1,2 mg liragliutido	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ ; 58,3 ³	92,1	-2,05**
1,8 mg liragliutido	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ ; 62,0 ³	92,6	-2,45**
8 mg per parą glimepirido	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12
Derinyje su metforminu (2000 mg per parą)						
1,2 mg liragliutido	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ ; 52,8 ²	88,5	-2,58**
1,8 mg liragliutido	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ ; 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebas	121	8,4	0,09	10,8 ¹ ; 22,5 ²	91,0	-1,51
4 mg per parą glimepirido	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
Derinyje su glimepiridu (4 mg per parą)						
1,2 mg liragliutido	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ ; 57,4 ²	80,0	0,32**
1,8 mg liragliutido	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ ; 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebas	114	8,4	0,23	7,5 ¹ ; 11,8 ²	81,9	-0,10
4 mg per parą roziglitazono	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
Derinyje su metforminu (2000 mg per parą) + roziglitazonu (4 mg 2 kartus per parą)						
1,2 mg liragliutido	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
1,8 mg liragliutido	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebas	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Derinyje su metforminu (2000 mg per parą) + glimepiridu (4 mg per parą)						
1,8 mg liragliutido	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebas	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulinas glarginas ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Derinyje su SGLT2i⁵ + metforminu (≥1500 mg per parą)						
1,8 mg liragliutido	203	8,00	-1,02	54,8	91,0	-2,92
Placebas	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Pranašumas (p<0,01), lyginant su aktyviu palyginamuoju; ** Pranašumas (p<0,0001), lyginant su aktyviu palyginamuoju; ***Pranašumas (p<0,001) lyginant su aktyviu palyginamuoju. [†]Ne prastesnis rezultatas (p<0,0001), lyginant su aktyviu palyginamuoju

¹visi pacientai; ²ankstesnis gydymas vienu geriamuoju vaistiniu preparatu nuo diabeto; ³anksčiau dieta gydyti pacientai

⁵Victoza derinyje su SGLT2i, tirtos visos patvirtintos SGLT2i dozės

⁴insulino glargino dozavimas buvo atviras ir taikomas vadovaujantis insulino glargino titravimo gairėmis. Insulino glargino dozės titravimą atliko pats pacientas prieš tai išklauses tyrėjo nurodymus:

Insulino glargino dozės priderinimo gairės

Savarankiškai matuotas gliukozės kiekis plazmoje nevalgius	Insulino glargino dozės padidėjimas (TV)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Norma	Nereikia koregavimo
>5,5 ir 6,7 mmol/l (>100 ir <120 mg/dl)	0-2 TV ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 TV

^a Pagal individualias tyrėjo rekomendacijas, priklausomai ar nuo ankstesnio vizito pacientui pasireiškė hipoglikemija.

Derinyje su insulinu

104 savaites trukusio klinikinio tyrimo metu 57 % sergančių 2 tipo cukriniu diabetu pacientų, gydytų insulinu degludeku kartu su metforminu, pasiekė tikslinę HbA_{1c} < 7,0 % vertę. Kiti pacientai toliau dalyvavo atviraime 26 savaikių trukmės tyrime ir buvo atsitiktiniu būdu atrinkti papildomai vartoti liragliutidą arba vieną insulino asparto dozę (gausiausio valgymo metu). Insuliną degludeką kartu su liragliutidu vartojančiųjų grupėje insulino dozė buvo sumažinta 20 %. Papildomai vartojant liragliutidą statistiškai reikšmingai labiau sumažėjo HbA_{1c} (-0,73 %, vartojant liragliutidą, palyginus su -0,40 %, vartojant lyginamąjį preparatą) ir kūno svoris (-3,03, palyginus su 0,72 kg). Papildomai vartojantiems liragliutidą hipoglikemijos epizodų dažnumas (vienam pacientui per vienerius vartojimo metus) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginus su vienkartinę insulino asparto doze (1,0, palyginus su 8,15; santykis 0,13; 95 % PI: 0,08 iki 0,21).

52 savaites trukusio klinikinio tyrimo metu, paskyrus papildomai insulino detemiro prie 1,8 mg liragliutido ir metformino pacientams, kuriems nepavyko pasiekti tikslinės glikemijos su vien liragliutido ir metformino deriniu, HbA_{1c} sumažėjo nuo pradinio 0,54 %, palyginus su 0,20 % 1,8 mg liragliutido ir metformino kontrolinėje grupėje. Išliko svorio mažėjimas. Šiek tiek padaugėjo lengvos hipoglikemijos epizodų (0,23, palyginus su 0,03 atveju per paciento vartojimo metus).

Tyrimo LEADER metu (žr. poskyrį „Itaka širdies ir kraujagyslių sistemai“) 873 pacientai tyrimo pradžioje ir vėliau bent 26 savaites buvo gydomi mišriu insulinu (kartu vartojant arba nevartojant geriamųjų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto). Vidutinis liragliutido ir placebo grupių HbA_{1c} tyrimo pradžioje buvo 8,7%. 26 savaitę vidutinis apskaičiuotas HbA_{1c} pokytis liragliutido ir placebo grupėse atitinkamai buvo 1,4% ir -0,5%, o apskaičiuotas gydymo skirtumas siekė 0,9 [-1,00; -0,70] _{95% PI}. Su mišriu insulinu derinamo liragliutido saugumo savybės apskritai buvo panašios į placebo, derinamo su mišriu insulinu, saugumo savybes (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Dvigubai koduoto tyrimo, kurio metu 1,8 mg liragliutido saugumas ir veiksmingumas buvo lyginamas su placebo, šių vaistinių preparatų pridodant prie insulino ir/arba prie geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pažeidimas, metu liragliutidas efektyviau sumažino HbA_{1c} po 26 savaikių, lyginant su placebo (atitinkamai – 1,05 % ir –0,38 %). Žymiai daugiau pacientų, vartojusių liragliutido, pasiekė mažesnę nei 7 % HbA_{1c} reikšmę, lyginant su placebo (atitinkamai 52,8 % ir 19,5 %). Kūno svorio sumažėjimas stebėtas abejose grupėse 2,4 kg liragliutido grupėje ir 1,09 kg placebo grupėje. Hipoglikemijos atvejų rizika buvo panaši abejose grupėse. Liragliutido saugumo charakteristika iš esmės buvo panaši į kituose liragliutido tyrimuose jau nustatytą charakteristiką.

- Pacientų, kuriems pasiektas HbA_{1c} sumažėjimas, dalis
Skiriant vien liragliutido, reikšmingai didesnė pacientų dalis po 52 savaičių pasiekė HbA_{1c} ≤6,5 %, palyginus su glimepirido gaunančiais pacientais (37,6 % 1,8 mg grupėje ir 28,0 % 1,2 mg grupėje, palyginus su 16,2 % palyginamojoje grupėje).

Liragliutidas, skiriant kartu su metforminu, glimepiridu, metforminu ir roziglitazonu arba SGLT2i ir (arba) metforminu, parodė statistiškai reikšmingą didesnę pacientų, kuriems pasiektas mažesnis nei 6,5 % HbA_{1c} per 26 savaites, dalį, lyginant su pacientais, gaunančiais šiuos preparatus atskirai.

- Gliukozės kiekis plazmoje nevalgius
Tiek gydymas tik liragliutidu, tiek kartu su vienu ar dviem geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto parodė gliukozės kiekio plazmoje nevalgius sumažėjimą 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Šis sumažėjimas stebėtas per pirmąsias dvi gydymo savaites.

- Gliukozės kiekis pavalgius
Liragliutidas sumažina gliukozės kiekį pavalgius po visų trijų dienos maitinimų 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Beta ląstelių funkcija
Klinikiniai tyrimai su liragliutidu rodo pagerėjusią beta ląstelių funkciją pagal homeostazės modelio įvertinimą beta ląstelių funkcijai (HOMA-B) bei proinsulino ir insulino santykį. Po liragliutido 52 savaičių gydymo, pacientų, sergančių II tipo diabetu, grupėje (n=29) stebėtas pirmos ir antros fazės insulino sekrecijos pagerėjimas.

- Kūno svoris
Gydymas liragliutidu derinyje su metforminu, metforminu ir glimepiridu, metforminu ir roziglitazonu arba SGLT2i ir metforminu arba be metformino, siejamas su ilgalaikiu svorio sumažėjimu tyrimų metu nuo 0,861 kg iki 2,62 kg palyginus su placebo.

Žymesnis svorio sumažėjimas stebėtas esant didesniam kūno masės indeksui (KMI) pradžioje.

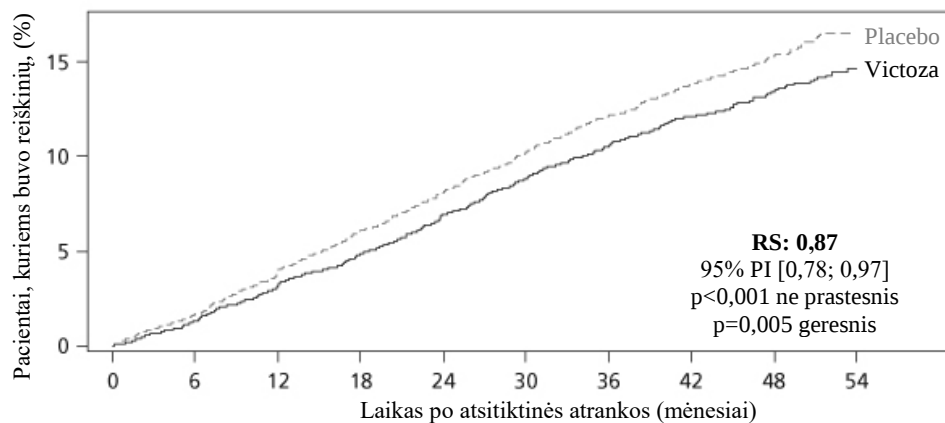
- Įtaka širdies ir kraujagyslių sistemai
Post-hoc išanalizavus visų vidutiniškai ilgai ir ilgai truncančių (nuo 26 iki 100 savaičių trukmės) 2 ir 3 fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo 5607 pacientai (3651 vartojo liragliutido), metu pasireiškusių pagrindinius sunkius nepageidaujamus širdies ir kraujagyslių reiškinius (mirtis dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, miokardo infarktas, insultas), širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos padidėjimo nenustatyta (atvejų dažnis 0,75 (95 % PI 0,35; 1,63) lyginant su visais palyginamaisiais vaistiniais preparatais

Liragliutido poveikio, vertinant sergančiųjų cukriniu diabetu širdies ir kraujagyslių reiškinių baigčių rezultatus (angl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, LEADER) tyrimas buvo daugiacentris, placebo kontroliuojamas, dvigubai koduotas klinikinis tyrimas. 9340 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta liragliutido (4668) arba placebo (4672), abiem atvejais kartu taikant standartinę terapiją dėl HbA_{1c} bei širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių. Tyrimo pabaigoje svarbiausia vertinamoji baigtis arba išgyvenamumo būklė buvo žinoma 99,7 % ir 99,6 % dalyvių, kuriems atsitiktinių imčių būdu atitinkamai buvo skirta liragliutido arba placebo. Stebėjimo trukmė buvo ne mažesnė kaip 3,5 metų, o didžiausia trukmė – 5 metai. Dalį tyrimo populiacijos sudarė ≥65 metų (n=4329) ir ≥75 metų (n=836) pacientai bei pacientai, kuriems buvo lengvas (n=3907), vidutinio sunkumo (n=1934) arba sunkus (n=224) inkstų funkcijos sutrikimas. Vidutinis amžius buvo 64 metai, o vidutinis KMI – 32,5 kg/m². Vidutinė cukrinio diabeto trukmė buvo 12,8 metų.

Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo laikas nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu iki bet kurio pirmojo sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinio (SNSKR): mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto. Liragliutidas buvo

pranašesnis už placebo, siekiant išvengti SNŠKR (1 paveikslas). Apskaičiuotas rizikos santykis buvo nuosekliai mažesnis už 1, vertinant visus 3 SNŠKR komponentus.

Be to, liragliutidas reikšmingai sumažino išplėstų SNŠKR (pirminių SNŠKR, nestabilios krūtinės anginos, dėl kurios pacientą teko hospitalizuoti, vainikinių arterijų šuntavimo arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo) ir kitų antrinių vertinamųjų baigčių riziką (2 paveikslas).



	Pacientu su padidinta rizika skaičius									
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Victoza	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

Visas analizės rinkinys

1 Paveikslas: Kaplano-Meierio laiko kreivė iki pirmojo SNŠKR – išsamiai analizei būtinus duomenis turinti populiacija

		Rizikos santykis (95% PI)	Victoza N (%)	Placebo N (%)
Visas analizės rinkinys (angl. k. FAS)			4668 (100)	4672 (100)
Pirminis rezultatas – SNŠKR		0,87 (0,78-0,97)	608 (13,0)	694 (14,9)
Sudedamosios SNŠKR dalys				
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių reiškinų		0,78 (0,66-0,93)	219 (4,7)	278 (6,0)
Nemirtinas insultas		0,89 (0,72-1,11)	159 (3,4)	177 (3,8)
Nemirtinas miokardo infarktas		0,88 (0,75-1,03)	281 (6,0)	317 (6,8)
Išplėstinis SNŠKR		0,88 (0,81-0,96)	948 (20,3)	1062 (22,7)
Išplėstinio SNŠKR papildomos sudedamosios dalys:				
Nestabili krūtinės angina (hospitalizacija)		0,98 (0,76-1,26)	122 (2,6)	124 (2,7)
Koronarinė revaskulizacija		0,91 (0,80-1,04)	405 (8,7)	441 (9,4)
Širdies nepakankamumas (hospitalizacija)		0,87 (0,73-1,05)	218 (4,7)	248 (5,3)
Kiti antriniai požymiai:				
Mirtingumas nuo visų priežasčių		0,85 (0,74-0,97)	381 (8,2)	447 (9,6)
Mirtingumas ne nuo širdies kraujagyslių priežasčių		0,95 (0,77-1,18)	162 (3,5)	169 (3,6)

FAS: visas analizės rinkinys

PI: pasikliautinis intervalas

SNŠKR: sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinio

%: pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, proporcija

procentais

N: pacientų skaičius

0,7 0,8 0,9 1 1,1 1,2
Pranašesnis Victoza Pranašesnis Placebo

2 paveikslas: Atskirų širdies ir kraujagyslių reiškinų tipų efekto analizės diagrama – išsamiai analizei būtinus duomenis turinti populiacija

Kartu su standartine terapija skiriant liragliutido arba placebo, pastebėta, kad skiriant liragliutido, palyginus su placebo, nuo tyrimo pradžios iki 36 mėnesio reikšmingai ir ilgam sumažėjo HbA_{1c} (-1,16 % palyginus su -0,77 %; apskaičiuotas gydymo skirtumas [AGS] -0,40 % [-0,45; -0,34]). Pacientams, tyrimo pradžioje dar negydytiems insulinu, vartojant liragliutidą, palyginus su placebo, intensyvesnio gydymo insulinu poreikis sumažėjo 48 % (RS 0,52 [0,48; 0,57]).

- Kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis

3a fazės tyrimų metu liragliutidas nuo tyrimo pradžios vidutiniškai 2,3-6,7 mmHg sumažino sistolinį kraujospūdį ir, palyginus su veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu, sistolinis kraujospūdis sumažėjo 1,9-4,5 mmHg.

Ilgalaikių klinikinių tyrimų, įskaitant LEADER, metu pastebėta, kad vartojant liragliutido vidutinis širdies susitraukimų dažnis nuo tyrimo pradžios padidėjo 2-3 tvinksniais per minutę. Tyrime LEADER ilgalaikis klinikinis padidėjusio širdies susitraukimų dažnio poveikis širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikai nenustatyta.

- Įtaka mikrokraujagyslėms

Tyrime LEADER mikrokraujagyslių reiškinius sudarė nefropatijos ir retinopatijos baigtys. Atlikus laiko iki pirmojo mikrokraujagyslių reiškinio analizę, vartojant liragliutidą ir vartojant placebą, gautas RS buvo 0,84 [0,73; 0,97]. Laiko iki pirmojo nefropatijos reiškinio RS, vartojant liragliutidą, palyginus su placebo, buvo 0,78 [0,67; 0,92], o laiko iki pirmojo retinopatijos reiškinio -1,15 [0,87; 1,52].

- Imunogeniškumas

Dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra baltymų ar peptidų, turinčių galimai imunogeniškų savybių, liragliutido vartojantiems pacientams gali atsirasti antikūnų prieš liragliutidą. Vidutiniškai 8,6 % pacientų atsiranda antikūnų. Antikūnų susidarymas nesiejamas su liragliutido veiksmingumo sumažėjimu.

Vaikų populiacija

Dvigubai aklo tyrimo metu Victoza 1,8 mg saugumas ir veiksmingumas lygintas su placebo kartu vartotu su metforminu ir (arba) insulinu, paaugliams ir 10 metų bei vyresniems vaikams, sergantiems 2 tipo diabetu. Po 26 savaičių Victoza HbA_{1c} sumažino labiau nei placebo (-1,06, [-1,65, 0,46]). Po papildomo 26 savaičių trukmės atviro modelio tyrimo pratęsimo, patvirtinančio pastovią glikemijos kontrolę Victoza, nustatytas 1,3% HbA_{1c} gydymo skirtumas.

Nustatytas panašus Victoza veiksmingumo ir saugumo profilis kaip Victoza vartojusių suaugusiųjų pacientų populiacijoje. Atsižvelgiant į pakankamą glikemijos kontrolę ar vaistinio preparato toleravimą, 30% tiriamųjų ir toliau vartojo 0,6 mg dozę, 17% dozė buvo padidinta iki 1,2 mg ir 53% - iki 1,8 mg.

Kiti klinikiniai duomenys

Atviro klinikinio tyrimo metu palyginus liragliutido (1,2 ir 1,8 mg) ir sitagliptino (DPP-4 inhibitoriaus, 100 mg) saugumą ir veiksmingumą skiriant pacientams, kurių glikemijos kontrolė, gydant metforminu, buvo nepakankama (vidutinis HbA_{1c} 8,5 %), po 26 savaičių abi liragliutido dozės statistiškai reikšmingai geriau mažino HbA_{1c}, negu sitagliptinas (-1,24 %, -1,50 % palyginus su -0,9 %; p<0,0001). Pacientų, gydytų liragliutidu svoris reikšmingai sumažėjo, palyginus su pacientų, gydytų sitagliptinu (-2,9 kg ir -3,4 kg palyginus su -1,0 kg, p<0,0001). Pacientų dalis, kuriems pasireiškė trumpalaikis pykinimas, gydytų liragliutidu grupėje buvo didesnė, negu gydytų sitagliptinu grupėje (20,8 % ir 27,1 % liragliutido grupėje, palyginus su 4,6 % sitagliptino). Po 26 savaičių gydymo nustatytas liragliutido (1,2 mg ir 1,8 mg) HbA_{1c} mažinantis poveikis ir pranašumas, palyginus su sitagliptinu, išliko ir po 52 gydymo savaičių (-1,29 % ir -1,51 % palyginus su -0,88 %, p<0,0001). Pacientams, vartojantiems sitagliptino, po 52 gydymo savaičių vietoje šio preparato paskyrus liragliutidą, 78-ąją gydymo savaitę HbA_{1c} dar papildomai statistiškai reikšmingai sumažėjo (-0,24 % ir -0,45 %, 95 % PI: nuo -0,41 iki -0,07 ir -0,67 iki -0,23), tačiau formalios kontrolinės grupės nebuvo.

Atviro klinikinio tyrimo metu palyginus liragliutido 1,8 mg (vieną kartą per parą) ir eksenatido 10 mikrogramų (du kartus per parą) saugumą ir veiksmingumą skiriant pacientams, kurių glikemijos kontrolė gydant metforminu ir (ar) sulfonilkarbamidu buvo nepakankama (vidutinis HbA_{1c} 8,3 %), po 26 savaičių liragliutidas statistiškai reikšmingai geriau mažino HbA_{1c}, negu eksenatidas (-1,12 % palyginus su -0,79 %; apskaičiuotas skirtumas: -0,33; 95 % PI nuo -0,47 iki -0,18). Pacientų, kurių

HbA_{1c} pasiekė žemesnę negu 7 % reikšmę, skaičius liragliutido vartojusiųjų grupėje buvo reikšmingai didesnis, negu vartojusiųjų eksenatido grupėje (54,2 % palyginus su 43,4 %, $p = 0,0015$). Abiejų vaistų vartojimo metu kūno svoris vidutiniškai sumažėjo maždaug 3 kg. Pacientams, vartojantiems eksenatido, po 26 gydymo savaitių vietoje šio preparato paskyrus liragliutido, 40-ąją gydymo savaitę HbA_{1c} dar papildomai statistiškai reikšmingai sumažėjo (-0,32 %, 95 % PI: nuo -0,41 iki -0,24), tačiau formalios kontrolinės grupės nebuvo. Per 26 gydymo savaites 235 pacientams, vartojusiems liragliutido, pasireiškė 12 (5,1 %) sunkių reiškinių, o 232 pacientams, vartojusiems eksenatido, pasireiškė 6 (2,6 %) sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Klasifikuojant reiškinius pagal organų sistemų klases, dėsningumų nebuvo nustatyta.

Atviro klinikinio tyrimo metu palyginus liragliutido 1,8 mg ir liksisenatido 20 µg saugumą ir veiksmingumą skiriant 404 pacientams, kurių glikemijos kontrolė gydant metforminu buvo nepakankama (vidutinis HbA_{1c} 8,4 %), po 26 savaitių liragliutidas statistiškai reikšmingai geriau mažino HbA_{1c}, negu liksisenatidas (-1,83 % palyginus su -1,21 %; $p < 0,0001$). Pacientų, kurių HbA_{1c} pasiekė žemesnę negu 7 % reikšmę, skaičius liragliutido vartojusiųjų grupėje buvo reikšmingai didesnis, negu vartojusiųjų liksisenatido grupėje (74,2 % palyginus su 45,5 %, $p < 0,0001$), kaip ir pacientų, kurių HbA_{1c} pasiekė žemesnę negu 6,5 % reikšmę (54,6 % palyginus su 26,2 %, $p < 0,0001$). Kūno svorio sumažėjimas buvo stebimas abiejose gydymo grupėse (-4,3 kg vartojusių liragliutino grupėje ir -3,7 kg liksisenatido grupėje). Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos dažniau stebėtos liragliutido vartojusiųjų grupėje (43,6 % palyginus su 37,1 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleisto po oda liragliutido absorbcija yra lėta, maksimali koncentracija pasiekama po 8-12 valandų po dozės pavartojimo. Nustatyta, kad suleidus vienkartinę 0,6 mg liragliutido dozę po oda, maksimali liragliutido koncentracija buvo 9,4 nmol/l (apytiksliai vidutinis kūno svoris buvo 73 kg). Suleidus 1,8 mg liragliutido, vidutinė pastovi liragliutido koncentracija serume ($AUC_{\tau/24}$) siekė maždaug 34 nmol/l (apytiksliai vidutinis kūno svoris buvo 76 kg). Liragliutido poveikis mažėja didėjant kūno svoriui. Didinant dozę, liragliutido ekspozicija proporcingai didėjo. Suleidus vieną liragliutido dozę, jo AUC variacijos tarp tiriamųjų koeficientas buvo 11 %. Suleidus liragliutido po oda, jo absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 55 %.

Pasiskirstymas

Suleidus po oda, tariamasis pasiskirstymo tūris yra 11-17 l. Suleidus liragliutido į veną, vidutinis pasiskirstymo tūris yra 0,07 l/kg. Daugiausiai liragliutido yra susijungusio su plazmos baltymais (daugiau nei 98 %).

Biotransformacija

Suleidus vieną radiologiškai žymėto [³H] liragliutido dozę sveikiems žmonėms, pagrindinis komponentas plazmoje per 24 valandų laikotarpį buvo nepakitęs liragliutidas. Plazmoje buvo aptikti du metabolitai nedidelėmis koncentracijomis (≤ 9 % ir ≤ 5 % bendro plazmos radiacijos poveikio). Liragliutidas yra metabolizuojamas kaip ir didelės molekulinės masės baltymai, o konkretus pagrindinis jo eliminacijos organas nėra nustatytas.

Eliminacija

Suleidus [³H] liragliutido dozę, šlapime ar išmatose nepakitęs liragliutidas aptiktas nebuvo. Tik nedidelė suleistos radioaktyvios medžiagos dalis buvo išskirta su šlapimu ar išmatomis, su liragliutidu susijusių metabolitų pavidalu (atitinkamai 6 % ir 5 %). Radioaktyvioji medžiaga su šlapimu ir išmatomis daugiausiai buvo išskiriama pirmąsias 6–8 dienas, ir tuomet atitinkamai buvo aptikti trys nežymūs metabolitai.

Suleidus vieną liragliutido dozę po oda, vidutinis klirensas yra maždaug 1,2 l/val., o eliminacijos pusinės eliminacijos laikas – maždaug 13 valandų.

Specialios žmonių grupės

Senyvo amžiaus žmonės

Remiantis farmakokinetikos tyrimo su sveikais žmonėmis rezultatais ir pacientų populiacijos (nuo 18 iki 80 metų amžiaus) farmakokinetikos duomenų analize, amžius liragliutido farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Lytis

Remiantis vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientų populiacijos farmakokinetikos duomenų analize ir farmakokinetikos tyrimu su sveikais žmonėmis, lytis liragliutido farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Etninė kilmė

Remiantis baltadžių, juodaodžių, azijiečių ir Lotynų Amerikos kilmės pacientų grupių populiacijos farmakokinetikos duomenų analizės rezultatais, etninė kilmė liragliutido farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Nutukimas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kūno masės indeksas (KMI) reikšmingo poveikio liragliutido farmakokinetikai neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo įvairaus sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vienos dozės tyrimo metu buvo įvertinta liragliutido farmakokinetika. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai ir vidutiniškai, liragliutido ekspozicija sumažėjo 13–23 %, lyginant su sveikais tiriamaisiais.

Pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sunkiai sutrikusi (daugiau nei 9 balai pagal *Child Pugh*), liragliutido ekspozicija buvo reikšmingai mažesnė (44 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Liragliutido ekspozicija buvo mažesnė pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, lyginant su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi lengvai (kreatinino klirensas, KK 50–80 ml/min), vidutiniškai (KK 30–50 ml/min), sunkiai (KK < 30 ml/min), ir sergantiems galutine inkstų ligos stadija, kuriai reikalinga dializė, liragliutido ekspozicija sumažėjo atitinkamai 33 %, 14 %, 27 % ir 26 %.

Panašiai, 26 savaičių klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems buvo II tipo cukrinis diabetas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30–59 ml/min, žr. 5.1 skyrių) liragliutido ekspozicija buvo 26 % mažesnė, palyginus su atskiro tyrimo, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo II tipo cukrinis diabetas ir normali arba lengvai sutrikusi inkstų funkcija, duomenimis.

Vaikų populiacija

Farmakokinetinės savybės vertintos 10-ies metų ir vyresnių vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu populiacijos klinikiniam tyrimui. Nustatytas panašus liragliutido poveikis paaugliams ir vaikams kaip suaugusiųjų populiacijoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui nėra.

2 metų kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis metu buvo nustatyti nemirtini skydliaukės C ląstelių navikai. Tyrimuose su žiurkėmis, nestebėto nepageidaujamo poveikio lygis nebuvo sekamas. Beždžionėms, gydytoms 20 mėnesių, šių navikų nenustatyta. Šie pokyčiai graužikams pasireiškė dėl negenotoksinio, specifinio GLP-1 receptoriaus veikimo mechanizmo, kuriam graužikai ypatingai

jautrūs. Aktualumas žmonėms numanomas kaip žemas, bet negalima visiškai atmesti. Kitų su gydymu susijusių navikų nebuvo nustatyta.

Tyrimų su gyvūnais metu nebuvo nustatytas tiesioginis kenksmingas poveikis vaisingumui, tačiau skiriant didesnes dozes šiek tiek padažnėjo ankstyvos embrionų žūtys. Nėštumo viduryje skyrus Victoza, sumažėjo patelių svoris ir sulėtėjo vaisiaus augimas, o poveikis žiurkių šonkauliams ir triušių griaučių pokyčiams buvo abejotinas. Skiriant Victoza žiurkių naujagimių augimas buvo sulėtėjęs, o didelės dozės grupėje išliko sulėtėjęs ir praėjus atjunkymo laikotarpiui. Nežinoma, ar jauniklių augimo sulėtėjimą sukelia sumažėjęs pieno suvartojimas dėl tiesioginio GLP-1 poveikio, ar sumažėjusi patelių pieno gamyba sumažėjęs kalorijų suvartojimui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas dihidratas
Propilenglikolis
Fenolis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kitos į Victoza pridėtos medžiagos gali sukelti liragliutido irimą. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Po pirmo pavartojimo: 1 mėnuo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti toliau nuo šaldymo skyriaus.

Po pirmo pavartojimo: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikykite dangtelį uždėtą ant švirkštiklio, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklė ir jos turinys

1 tipo stiklo užtaisas su brombutilo stūmokliu ir laminuota gumine plėvele (brombutilo / poliizopreno), kuris įdėtas į užpildytą daugiadozį vienkartinį švirkštiklį, pagamintą iš poliolefino ir poliacetalio.

Kiekviename švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, dalijamo į 30 dozių po 0,6 mg, 15 dozių po 1,2 mg arba 10 dozių po 1,8 mg.

Pakuotės dydis 1, 2, 3, 5 arba 10 užpildytų švirkštiklių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Victoza negalima vartoti, jei jis nėra skaidrus ir bespalvis arba beveik bespalvis.
Victoza negalima vartoti, jei jis buvo užšaldytas.

Victoza galima leisti ne ilgesnėmis kaip 8 mm bei 32G storio adatomis. Švirkštikliai skirti naudoti su NovoFine ar NovoTwist vienkartinėmis adatomis.
Adatų nepridedama.

Pacientui reikia patarti po kiekvienos injekcijos išmesti injekcinę adatą, atsižvelgiant į vietinius reikalavimus, o švirkštiklį laikyti nepritvirtinus injekcinės adatos. Tai apsaugo nuo užteršimo, infekcijos ir preparato ištekėjimo. Be to, taip užtikrinamas tikslus dozavimas.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/529/001-005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. birželio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. balandžio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir vėlesniuose atnaujinimuose, paskelbelbtuose Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Victoza 6 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Liraglutidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 ml yra 6 mg liragliutido. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 18 mg liragliutido

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio fosfatas dihidratas, propilenglikolis, fenolis, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 švirkštiklis
2 švirkštikliai
3 švirkštikliai
5 švirkštikliai
10 švirkštiklių

Kiekviename švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, dalijamo į 30 dozių po 0,6 mg, 15 dozių po 1,2 mg arba 10 dozių po 1,8 mg.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

Victoza užpildytas švirkštiklis skirtas naudoti su NovoFine ar NovoTwist vienkartinėmis adatomis.
Adatų nepridedama.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nelaikyti švirkštiklio su pritvirtinta adata.
Skirta vartoti tik vienam asmeniui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmeskite švirkštiklį praėjus 1 mėnesiui po pirmo pavartojimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Po pirmo švirkštiklio panaudojimo laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikykite švirkštiklio dangtelį uždėtą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Victoza

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Victoza 6 mg/ml injekcinis tirpalas
Liraglutidum
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

Novo Nordisk A/S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Victoza 6 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje liragliutidas (*liraglutidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Victoza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Victoza
3. Kaip vartoti Victoza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Victoza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Victoza ir kam jis vartojamas

Victoza sudėtyje yra veikliosios medžiagos liragliutido. Ji padeda organizmui sumažinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje tik tada, kai cukraus kiekis per didelis. Ji taip pat sulėtina maisto pašalinimą iš skrandžio ir gali padėti išvengti širdies ligų.

Victoza vartojamas vienas pats, jei cukraus kiekio kraujyje nepavyksta tinkamai kontroliuoti vien tik dietos bei fizinio aktyvumo pagalba, ir Jūs negalite vartoti metformino (kito vaisto nuo diabeto).

Victoza vartojamas su kitais vaistiniais preparatais nuo diabeto, kai gydant vien pastaraisiais, gliukozės kiekio kontrolė kraujyje yra nepakankama. Tai gali būti šie vaistiniai preparatai:

- geriamieji vaistai nuo diabeto (metforminas, pioglitazonas, sulfonilkarbamidai, natrio gliukozės 2 nešiklio inhibitorius (SGLT2i)) ir (arba) insulinas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Victoza

Victoza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija liragliutidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (žr. 6 skyrių).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja:

- prieš pradėdami vartoti Victoza;
- jeigu sergate arba sirgote kasos liga.

Jei žinote, kad Jums bus atliekama operacija, kurios metu Jums bus taikoma nejautra (miegosite), pasakykite gydytojui, kad vartojate Victoza.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu Jūs sergate I tipo cukriniu diabetu (Jūsų organizmas negamina insulino) arba diabetine ketoacidoze (diabeto komplikacija, kuomet stipriai padidėja cukraus kiekis kraujyje ir pasunkėja kvėpavimas). Tai nėra insulinas ir negali būti vartojamas kaip insulino pakaitalas.

Victoza nerekomenduojama vartoti, jeigu Jūs esate dializuojamas.
Vartoti Victoza nerekomenduojama, jei sergate sunkia kepenų liga.
Victoza vartoti nerekomenduojama, jei Jums yra sunkus širdies nepakankamumas.

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti, jei sergate sunkia skrandžio ar žarnų liga, dėl kurios užtrunka skrandžio ištuštinimas (vadinama gastropareze), arba uždegimine žarnų liga.

Jeigu Jums pasireiškia ūmaus pankreatito simptomai, tokie kaip nuolatinis, stiprus skrandžio skausmas, nedelsiant pasitarkite su gydytoju (žr. 4 skyrių).

Jeigu sergate skydliaukės liga (nustatyti skydliaukės pakitimai (mazgeliai) ir skydliaukės padidėjimas), pasitarkite su gydytoju.

Gydymo Victoza pradžioje, kai kuriais atvejais, pvz., jeigu vemiate, pykina ir viduriuojate, Jums gali pasireikšti skysčių trūkumas/dehidratacija. Kad išvengtumėte dehidratacijos, svarbu vartoti daug skysčių. Jeigu turite klausimų arba nerimaujate, susisieki su savo gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Victoza gali vartoti paaugliai ir 10-ies metų bei vyresni vaikai. Nėra duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems nei 10 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Victoza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Būtinai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- Sulfonilkarbamido (pvz., glimepirido arba glibenklamido) ar insulino. Kartu vartojant Victoza ir sulfonilkarbamidą arba insuliną Jums gali pasireikšti hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje), nes sulfonilkarbamidai ir insulinas didina hipoglikemijos riziką. Pirmą kartą pradedant vartoti šiuos vaistus kartu, gydytojas gali nurodyti sumažinti sulfonilkarbamido ar insulino turinčio vaisto dozę. Perspėjamieji mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai nurodyti 4 skyriuje. Jei vartojate sulfonilkarbamido preparatus (pvz., glimepirido arba glibenklamido) ar insuliną, Jūsų gydytojas gali paprašyti ištirti Jūsų gliukozės kiekį kraujyje. Tai padės gydytojui nuspręsti, ar reikia keisti sulfonilkarbamido ar insulino dozę.
- Jeigu vartojate insuliną – Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip sumažinti insulino dozę ir rekomenduos Jums dažniau tikrinti cukraus koncentraciją savo kraujyje siekiant išvengti hiperglikemijos (padidėjusios cukraus koncentracijos kraujyje) ir diabetinės ketoacidozės (diabeto komplikacijos, kuri pasireiškia, kai organizmas nepajėgia suskaidyti gliukozės, nes nepakanka insulino).
- Varfarino arba kitų geriamųjų krešumą mažinančių vaistų. Gali reikėti dažniau atlikti kraujo krešumo nustatymo tyrimus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti. Victoza nėštumo metu vartoti negalima, kadangi nežinoma, ar šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Nežinoma, ar Victoza išskiriamas su motinos pienu, todėl nevartokite šio vaisto, jeigu maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl mažo cukraus kiekio kraujyje (hipoglikemijos) gali sumažėti Jūsų gebėjimas susikaupti. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu pajutote hipoglikemijos požymių. Apie įspėjamuosius mažo cukraus kiekio kraujyje simptomus žr. 4 skyriuje. Detalesnės informacijos klauskite gydytojo.

Svarbi informacija apie kai kurias Victoza pagalbines medžiagas

Vienoje vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Tai reiškia, kad jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Victoza

Šį vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

- Pradinė dozė yra 0,6 mg kartą per parą, vartojama ne mažiau kaip vieną savaitę.
- Gydytojas nurodys, kada didinti dozę iki 1,2 mg kartą per parą.
- Gydytojas gali nurodyti toliau didinti dozę iki 1,8 mg kartą per parą, jeigu 1,2 mg doze Jūsų cukraus kiekis kraujyje nėra tinkamai kontroliuojamas.

Nekeiskite dozės, jeigu gydytojas nenurodė kitaip.

Victoza skiriamas injekcijomis po oda. Neleiskite jo į veną arba raumenis. Geriausios vietos suleisti injekciją yra šlaunų priekinė dalis, juosmens priekinė dalis (pilvo sritis) arba žastas. Kasdien keiskite leidimo vietą tam, kad sumažintumėte gumbų atsiradimo riziką.

Victoza galima susileisti kartą per parą, bet kuriuo metu nepriklausomai nuo valgių. Pageidautina Victoza leisti kasdien tuo pačiu metu, pasirinkus patogiausią paros laiką.

Prieš naudojant švirkštiklį pirmą kartą, gydytojas arba slaugytoja parodys, kaip jį naudoti. Išsamios naudojimo instrukcijos pateiktos kitoje šio lapelio pusėje.

Pavartojus per didelę Victoza dozę

Pavartojus per didelę Victoza dozę, nedelsiant praneškite gydytojui. Jums gali reikėti gydymo vaistais. Jums gali pasireikšti pykinimas, vėmimas, viduriavimas arba mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija). Žr. 4 skyriuje mažo cukraus kiekio kraujyje perspėjamuosius požymius.

Pamiršus pavartoti Victoza

Pamiršę pavartoti dozę, vartokite Victoza iškart, kai tik prisimenate.

Tačiau jeigu praėjo daugiau nei 12 valandų nuo tada, kai reikėjo pavartoti Victoza, nevartokite praleistos dozės. Kitą dozę vartokite kaip įprasta kitą dieną.

Negalima vartoti papildomos dozės arba didinti dozę kitą dieną, norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Victoza

Nenustokite vartoti Victoza, nepasitarę su gydytoju. Nustojus jį vartoti, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Hipoglikemija (mažas cukraus kiekis kraujyje). Įspėjamieji mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai gali pasireikšti staiga ir tai gali būti: šaltas prakaitas; šalta, blyški oda; galvos skausmas; dažnas širdies plakimas; šleikštulio jausmas; didelis alkio jausmas; laikini regėjimo pokyčiai; mieguistumas; neįprastas nuovargis ir silpnumas; nervingumas; neramumo, sumišimo jausmas; susikaupimo sunkumai, drebėjimas (drebulys). Gydytojas nurodys Jums, kaip gydytis,

jeigu cukraus kiekis kraujyje yra mažas, ir ką daryti, jeigu pastebėsite šiuos perspėjamuosius požymius. Dažniausiai taip gali nutikti vartojant kartu sulfonilkarbamidą arba insuliną. Jūsų gydytojas gali sumažinti šių vaistinių preparatų dozes prieš paskirdamas Jums Victoza.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų

- Sunkios formos alerginės reakcijos (anafilaksinė reakcija) su papildomais simptomais (kvėpavimo sutrikimu, gerklės ir veido tinimu, dažnu širdies plakimu ir t.t.). Jeigu Jūs pajutote šiuos simptomus, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos ir kaip galima greičiau praneškite apie tai savo gydytojui.
- Žarnyno obstrukcija. Sunki vidurių užkietėjimo forma su papildomais simptomais: skrandžio skausmu, pilvo pūtimu, vėmimu ir kt.

Labai retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų

- Kasos uždegimo (pankreatito) atvejai. Pankreatitas gali būti sunki, gyvybei pavojų kelianti sveikatos būklė. Nutraukite gydymą Victoza ir nedelsiant susisiekite su gydytoju, jeigu pastebėjote kurį nors iš šių sunkių šalutinių poveikių:

Sunkus ir nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į Jūsų nugarą, taip pat pykinimas bei vėmimas, kadangi tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Pykinimas (šleikštulys). Dažniausiai po tam tikro laiko praeina.
- Viduriavimas. Dažniausiai po tam tikro laiko praeina.

Dažnas:

- Vėmimas.

Gydymo Victoza pradžioje, kai kuriais atvejais, pvz., jeigu vemiate, pykina ir viduriuojate, Jums gali pasireikšti skysčių trūkumas/dehidratacija. Kad išvengtumėte dehidratacijos, svarbu vartoti daug skysčių.

- Galvos skausmas.
- Nevirškinimas.
- Skrandžio uždegimas (gastritas). Požymiai gali būti: skrandžio skausmas, pykinimas ir vėmimas.
- Gastroezofaginio reflukso liga (GERL). Požymiai gali būti: rėmuo.
- Skausmingas ar išpūstas pilvas.
- Pilvo diskomfortas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Pilvo pūtimas (dujų susikaupimas).
- Apetito sumažėjimas.
- Bronchitas (bronchų uždegimas).
- Persalimas.
- Svaigulys.
- Padažnėjęs pulsas.
- Nuovargis.
- Danties skausmas.
- Injekcijos vietos reakcijos (tokios kaip mėlynės, skausmas, sudirgimas, niežėjimas ir bėrimas).
- Kasos fermentų, tokių kaip lipazės ir amilazės, aktyvumo padidėjimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Alerginės reakcijos tokios kaip niežulys (niežėjimas) ir dilgėlinė (odos bėrimas).
- Dehidratacija, kartais kartu su inkstų funkcijos susilpnėjimu.
- Nugalavimas (bloga savijauta).
- Tulžies akmenys.

- Tulžies pūslės uždegimas.
- Skonio pokyčiai.
- Užsitęsęs skrandžio ištuštėjimas.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Gumbus po oda gali sukelti baltymo, vadinamo amiloidu, kaupimasis (odos amiloidozė; nėra žinoma, kaip dažnai ji pasireiškia).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Victoza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkštiklio etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Prieš atidarant:

laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti atokiai nuo šaldymo kameros.

Vartojimo metu:

laikyti užpildytą švirkštiklį žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C - 8 °C), atokiai nuo šaldymo kameros ne ilgiau kaip 1 mėnesį. Negalima užšaldyti.

Kai švirkštiklio nenaudojate, laikykite dangtelį uždėtą ant švirkštiklio, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jeigu tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis arba beveik bespalvis, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Victoza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra liragliutidas. 1 ml injekcinio tirpalo yra 6 mg liragliutido. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 18 mg liragliutido.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas dihidratas, propilenglikolis, fenolis ir injekcinis vanduo.

Victoza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Victoza tiekiamas kaip skaidrus ir bespalvis arba beveik bespalvis injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje. Kiekviename švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, dalijamo į 30 dozių po 0,6 mg, 15 dozių po 1,2 mg arba 10 dozių po 1,8 mg.

Victoza tiekiamas pakuotėse po 1, 2, 3, 5 ar 10 švirkštiklių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Adatų nepridedama.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

VICTOZA ŠVIRKŠTIKLIO NAUDOJIMO INSTRUKCIJA Prieš naudodami švirkštklį, atidžiai perskaitykite šią instrukciją. Jūsų švirkštkilyje yra 18 mg liragliutido. Galite pasirinkti 0,6 mg, 1,2 mg ar 1,8 mg dozes. Švirkštklis skirtas naudoti su NovoFine ar NovoTwist ne ilgesnėmis nei 8 mm ir 32G storio (0,25/0,23 mm) vienkartinėmis injekcinėmis adatomis.	Adata (pavyzdys) 
Victoza švirkštklis 	
Jūsų švirkštklio paruošimas Patikrinkite pavadinimą ir spalvotą etiketę ant švirkštklio, kad įsitikintumėte, jog jame yra liragliutido. Netinkamo vaisto vartojimas gali Jums stipriai pakenkti. Nuimkite švirkštklio dangtelį.	
Nuimkite popierinę etiketę nuo naujos vienkartinės adatos. Tiesiai ir tvirtai prisukite adatą ant savo švirkštklio.	
Nuimkite išorinį adatos dangtelį ir pasilikite jį vėlesniam naudojimui.	
Nuimkite vidinį adatos dangtelį ir jį išmeskite.	
⚠ Kiekvienai injekcijai visada naudokite naują adatą. Tai sumažins užteršimo, infekcijos, liragliutido nutekėjimo, adatos užsikimšimo ir netikslaus dozavimo riziką. ⚠ Būkite atsargūs ir nesulenkite bei nepažeiskite adatos. ⚠ Niekada nebandykite uždėti vidinio adatos dangtelio atgal ant adatos. Jūs galite adata įsidurti.	
Švirkštklio priežiūra - Nemėginkite pataisyti švirkštklio ar jį išrinkti. - Laikykite švirkštklį apsaugotą nuo dulkių, purvo ir bet kokių skysčių. - Valykite švirkštklį šluoste, sudrėkinta švelnia valymo priemone. - Nebandykite jo plauti, mirkyti ar tepti – tai švirkštkliui gali pakenkti.	
⚠ Svarbi informacija - Su niekuo nesidalinkite švirkštkliu. - Švirkštklį laikykite kitiems, ypač vaikams, nepasiekiamoje vietoje. - Kasdien keiskite leidimo vietą tam, kad sumažintumėte gumbų atsiradimo riziką.	

Ištekėjimo patikrinimas Prieš leisdami nauju švirkštikliu, visada patikrinkite ištekėjimą. Jeigu Jūsų švirkštiklis jau yra naudojamas, pereikite prie dozės pasirinkimo (veiksmas H). Sukite dozės parinkiklį tol, kol ištekėjimo patikrinimo simbolis susilygiuos su rodykle.	E  Nustatytas ištekėjimo patikrinimo simbolis 
Laikykite švirkštiklį aukštyr nukreipta adata. Pirštu keletą kartų švelniai spragtelėkite per užtaisą. Taip visi oro burbuliukai susirinks užtaiso viršuje.	F 
Laikykite adatą nukreiptą į viršų ir spauskite dozės mygtuką tol, kol 0 mg žymė susilygiuos su rodykle. Ant adatos smaigalio turi pasirodyti liragliutido lašas. Jei lašas nepasirodė, pakartokite veiksmus nuo E iki G daugiausia keturis kartus. Jei lašas vis dar nepasirodo, pakeiskite adatą ir dar kartą pakartokite veiksmus nuo E iki G. Jeigu vis vien nematote liragliutido lašo, švirkštiklis yra sugadintas ir turite naudotis nauju.	G 
⚠ Jeigu numetėte švirkštiklį ant kieto paviršiaus arba įtariate, kad kažkas neveikia, prieš leisdami visada uždėkite naują vienkartinę adatą ir patikrinkite ištekėjimą.	
Dozės pasirinkimas Visada patikrinkite, ar rodyklė lygiuojasi su 0 mg žyme. Sukite dozės parinkiklį tol, kol Jums reikiamos dozės žymė susilygiuoja su rodykle (0,6 mg, 1,2 mg ar 1,8 mg). Jeigu netyčia pasirinkote neteisingą dozę, tiesiog pakeiskite ją sukdami dozės parinkiklį atgal ar į priekį tol, kol teisingos dozės žymė susilygiuoja su rodykle. Būkite atsargūs sukdami dozės parinkiklį atgal ir nepaspauskite dozės mygtuko, nes gali iškelti liragliutidas. Jeigu dozės parinkiklis sustoja anksčiau, nei Jums reikiamos dozės žymė susilygiuoja su rodykle, visai dozei neliko pakankamo liragliutido kiekio. Tuomet galite pasirinkti vieną iš toliau nurodytų būdų: Dozės padalijimas į dvi injekcijas Sukite dozės parinkiklį į bet kurią pusę tol, kol 0,6 mg ar 1,2 mg žymė susilygiuoja su rodykle. Suleiskite dozę.	H  Nustatyta 0,6 mg Nustatyta 1,2 mg Nustatyta 1,8 mg

Tuomet paruoškite naują švirkštinę injekcijai ir suleiskite likusį dozės miligramų kiekį. Dozę padalinti tarp dabar naudojamo ir naujo švirkštinio galite tik tuomet, jei Jus apmokė arba paaiškino, kaip tai atlikti, sveikatos priežiūros specialistas. Dozės apskaičiavimui naudokite skaičiuotuvą. Jei dozę padalinsite netinkamai, liragliutido susileisite per daug arba per mažai. Visos dozės leidimas nauju švirkštinu Jeigu dozės parinkiklis sustoja anksčiau, nei 0,6 mg susilygiuoja su rodykle, paruoškite naują užpildytą švirkštinę ir suleiskite visą dozę nauju užpildytu švirkštinu.	
⚠ Nemėginkite pasirinkti kitos nei 0,6 mg, 1,2 mg arba 1,8 mg dozės. Kad būtumėte tikri, jog gausite tinkamą dozę, skaičių žymę langelyje turite tiksliai sulygiuoti su rodykle. Kai sukate dozės parinkiklį, jis spragteli. Nenaudokite šių spragtelėjimų leidžiamo liragliutido kiekiui pasirinkti. Nenaudokite užtaiso skalės liragliutido leidžiamam kiekiui matuoti – tai nepakankamai tikslu.	
Leidimas Įdurkite adatą po oda laikydamiesi injekcijos technikos, kokią parodė Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Tuomet laikykitės žemiau pateiktų nurodymų. Spauskite dozės mygtuką leisti tol, kol 0 mg žymė susilygiuos su rodykle. Būkite atsargūs ir leisdami kitais pirštais nelieskite langelio ir nespauskite dozės parinkiklio į šalis. Tai gali sutrikdyti injekciją. Laikykite dozės mygtuką paspaustą ir laikykite adatą po oda mažiausiai šešias sekundes. Tai užtikrins, kad būtų suleista visa dozė.	 Diagram I shows a hand pushing the dose button of the syringe. The dose window shows 0 mg, and the needle is inserted into the skin.
Ištraukite adatą. Po to ant adatos smaigalio galite pamatyti liragliutido lašelį. Tai yra normalu ir neturi jokio poveikio dozei, kurią suleidote.	 Diagram J shows the needle being pulled out of the skin. A small drop of liraglutide is visible at the needle tip.
Įdėkite adatos galiuką į išorinį adatos dangtelį, neliesdami išorinio adatos dangtelio.	 Diagram K shows the needle cap being inserted onto the needle.
Kai adata uždengiama, atsargiai užspauskite išorinį adatos dangtelį. Tuomet nusukite adatą. Atsargiai išmeskite adatą ir uždėkite atgal švirkštinio dangtelį. Kai švirkštiklis yra tuščias, atsargiai jį išmeskite be pritvirtintos adatos. Išmeskite švirkštinę ir adatas, laikydamiesi vietinių reikalavimų.	 Diagram L shows the syringe being discarded into a sharps container.
⚠ Visada po kiekvienos injekcijos nuimkite adatą ir švirkštinę laikykite be pritvirtintos adatos. ⚠ Tai sumažins užteršimo, infekcijos, liragliutido nutekėjimo, adatos užsikimšimo ir netikslaus dozavimo riziką.	



Slaugytojai privalo būti labai atsargūs tvarkydami panaudotas adatas – kad užkirstų kelią sužeidimui adata ir infekcijos perdavimui.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą liragliutido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdama į turimus literatūros duomenis apie odos amiloidozę, spontaninius pranešimus, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų laiko ryšį, teigiamą biopsijos rezultatą ir tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* teigia, kad priežastinis ryšys tarp liragliutido ir odos amiloidozės yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra liragliutido, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai atnaujinti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl liragliutido, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra liragliutido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.