

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Victoza 6 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu*. Jedno naplnené pero obsahuje 18 mg liraglutidu v 3 ml.

* analóg ľudského glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplny zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný, izotonický roztok; pH=8,15.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Victoza je určená na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s nedostatočne kompenzovaným diabetom mellitus 2. typu ako doplnok diéty a cvičenia

- ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetu.

Výsledky štúdie, ktorá sa týka kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie a kardiovaskulárnych príhod, a sledovanej populácie, nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka je 0,6 mg liraglutidu denne, aby sa zlepšila gastrointestinálna tolerancia. Najmenej po jednom týždni sa má dávka zvýšiť na 1,2 mg. Podľa klinickej odpovede, sa u niektorých pacientov očakáva prínos zo zvýšenia dávky z 1,2 mg na 1,8 mg, najmenej po jednom týždni sa môže dávka zvýšiť na 1,8 mg, čím sa podporí zlepšenie glykemickej kontroly. Dávky vyššie ako 1,8 mg denne sa neodporúčajú.

Keď sa Victoza pridáva k liečbe sulfonylureou alebo k inzulínu, má sa zväžiť zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4). Kombinovaná liečba so sulfonylureou je možná len u dospelých pacientov.

Na nastavenie dávky lieku Victoza nie je potrebná samokontrola glukózy v krvi. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky sulfonylmočoviny a inzulínu, najmä ak sa začína liečba liekom Victoza a dávka inzulínu sa znižuje. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu.

Špecifické populácie

Starší pacienti (>65 rokov)

Dávku nie je potrebné upravovať podľa veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie sú žiadne terapeutické skúsenosti u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia a preto sa používanie lieku Victoza u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Žiadna úprava dávky sa neodporúča pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Používanie lieku Victoza sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Úprava dávky nie je potrebná u dospievajúcich a u detí vo veku 10 rokov a starších. Údaje o deťoch mladších ako 10 rokov nie sú k dispozícii (pozrite časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Victoza sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Victoza sa podáva jedenkrát denne v akomkoľvek čase, nezávisle od jedla, a môže byť aplikovaná subkutánne do brucha, stehna alebo nadlaktia. Miesto podávania injekcie a čas podávania sa môže zmeniť bez úpravy dávky. Napriek tomu sa uprednostňuje vybrať najvhodnejší čas v rámci dňa a podávať liek Victoza každý deň približne v tomto čase. Miesta vpichu sa majú vždy striedať, aby sa znížilo riziko amyloidných ložísk v mieste vpichu (pozri časť 4.8). Ďalšie pokyny týkajúce sa podávania, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liraglutid sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu, alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Liraglutid nie je náhrada za inzulín. U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

Nie sú žiadne terapeutické skúsenosti s pacientmi s kongestívnym zlyhávaním srdca podľa New York Heart Association (NYHA) triedy IV, a preto sa používanie liraglutidu týmto pacientom neodporúča.

Skúsenosti s použitím u pacientov so zápalovým ochorením čriev a diabetickou gastroparézou sú obmedzené. Použitie liraglutidu sa u týchto pacientov neodporúča, pretože je spojené s prechodnými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami ako je nauzea, vracanie a hnačka.

Aspirácia počas celkovej anestézie alebo hlbkej sedácie

U pacientov užívajúcich agonisty receptora GLP-1, ktorí podstupujú celkovú anestéziu alebo hlbokú sedáciu, boli hlásené prípady aspiračnej pneumónie. Preto pred zákrokom v celkovej anestézii alebo hlbkej sedácii je potrebné myslieť na zvýšené riziko aspirácie reziduálneho obsahu žalúdka v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka (pozri časť 4.8).

Akútna pankreatitída

Akútna pankreatitída bola pozorovaná pri používaní agonistov GLP-1 receptora. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu, sa má liraglutid vysadiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liraglutid sa nemá znovu používať (pozri časti 4.8 a 5.1).

Ochorenie štítnej žľazy

Nežiaduce účinky, ako struma, boli hlásené v klinických skúšaníach, a to najmä u pacientov s predchádzajúcim ochorením štítnej žľazy. Preto sa má liraglutid používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Hypoglykémia

Pacienti používajúci liraglutid v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom môžu mať zvýšené riziko hypoglykémie (pozri časť 4.8). Riziko hypoglykémie môže byť menšie, keď sa zníži dávka sulfonylurey alebo inzulínu.

Dehydratácia

Prejavy a symptómy dehydratácie, vrátane poškodenia funkcie a akútneho zlyhania obličiek, boli zaznamenané u pacientov liečených liraglutidom. Pacienti liečení liraglutidom, majú byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami a majú vykonať preventívne opatrenia, aby zabránili strate tekutín.

Pomocné látky

Victoza obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

V testoch *in vitro* sa preukázal veľmi nízky potenciál liraglutidu vstupovať do farmakokinetických interakcií s inými liečivami súvisiacimi s cytochrómom P450 a väzbou na plazmatické proteíny.

Malé spomalenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené liraglutidom, môže mať vplyv na absorpciu súčasne podávaných perorálnych liekov. Interakčné štúdie nepreukázali žiadne klinicky relevantné spomalenie absorpcie, a preto nie je potrebná úprava dávky. Niekoľko pacientov liečených liraglutidom hlásilo aspoň jednu epizódu závažnej hnačky. Hnačka môže ovplyvniť absorpciu súčasne podávaných perorálnych liekov.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nedajú sa vylúčiť klinicky relevantné interakcie s liečivami so slabou rozpustnosťou alebo s úzkym terapeutickým indexom, ako je warfarín. Po začatí liečby liekom Victoza sa u pacientov liečených warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi, odporúča častejšie sledovanie INR (International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície paracetamolu po jednorazovej dávke 1000 mg. Hodnota $C_{\max}$ paracetamolu sa znížila o 31 % a stredná hodnota $t_{\max}$ sa spomalila na 15 min. Pri súbežnom podávaní paracetamolu nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Atorvastatín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície atorvastatínu na klinicky relevantnú úroveň po podaní jednorazovej dávky 40 mg atorvastatínu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky atorvastatínu pri jeho podávaní s liraglutidom. Pri podávaní s liraglutidom sa hodnota $C_{\max}$ atorvastatínu znížila o 38 % a stredná hodnota $t_{\max}$ sa oneskorila o 1 až 3 hodiny.

Grizeofulvín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície grizeofulvínu po podaní jednorazovej dávky 500 mg grizeofulvínu. Hodnota $C_{\max}$ grizeofulvínu sa zvýšila o 37 %, zatiaľ čo stredná hodnota $t_{\max}$ sa nezmenila. Úpravy dávok grizeofulvínu a iných zložiek s nízkou rozpustnosťou a vysokou priepustnosťou nie sú potrebné.

Digoxín

Podanie jednorazovej dávky 1 mg digoxínu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie AUC digoxínu o 16 %; hodnota $C_{\max}$ klesla o 31 %. Stredná hodnota digoxínu $t_{\max}$ sa spomalila z 1 hodiny na 1,5 hodiny. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Lizinopril

Podanie jednorazovej dávky 20 mg lizinoprilu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie AUC lizinoprilu o 15 %; hodnota $C_{\max}$ klesla o 27 %. Stredná hodnota lizinoprilu $t_{\max}$ s liraglutidom sa spomalila zo 6 hodín na 8 hodín. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky lizinoprilu.

Perorálne kontraceptíva

Po podaní jednorazovej dávky perorálneho kontraceptíva znížil liraglutid hodnotu $C_{\max}$ etinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Liraglutid spôsobil spomalenie $t_{\max}$ o 1,5 hodiny pre obe zložky. Neprejavil sa žiaden klinicky relevantný účinok na celkovú expozíciu, buď etinylestradiolu alebo levonorgestrelu. Preto sa predpokladá, že antikoncepcný účinok nie je ovplyvnený spoločným podávaním s liraglutidom.

Inzulín

Neboli porozované žiadne farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie medzi liraglutidom a inzulínom detemirom pri podaní jednorazovej dávky inzulínu detemir 0,5 U/kg s 1,8 mg liraglutidu v rovnakom pomere u pacientov s diabetom 2. typu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití liraglutidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Liraglutid sa nemá používať počas gravidity a namiesto neho sa odporúča používať inzulín. Ak si pacientka želá otehotnieť, alebo otehotnie, liečba liekom Victoza sa má prerušiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liraglutid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nízky prechod liraglutidu a štrukturálne blízkyh metabolitov do materského mlieka. Predklinické štúdie preukázali spomalenie neonatálneho rastu u dojčených mláďat potkanov, súvisiace s liečbou (pozri časť 5.3). Pre nedostatok skúseností sa Victoza nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Okrem mierneho poklesu počtu živých implantátov, štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Victoza nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby prijali opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov, najmä v prípadoch, ak sa Victoza používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V piatich rozsiahlych dlhodobých klinických skúšaní fázy 3a dostávalo viac ako 2 500 dospelých pacientov liek Victoza samostatne, alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou (s metformínom alebo bez neho), alebo s metformínom a roziglitazónom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní boli poruchy gastrointestinálneho traktu: nauzea a hnačka boli veľmi časté, vracanie, zápcha, bolesť brucha a dyspepsia boli časté. Na začiatku tejto liečby sa tieto gastrointestinálne nežiaduce reakcie môžu vyskytovať častejšie. Počas pokračovania v liečbe obvykle tieto reakcie po niekoľkých dňoch, alebo týždňoch ubudnú. Časté boli aj bolesť hlavy a nazofaryngitída. Ďalej bola častá hypoglykémia a veľmi častá bola hypoglykémia, ak sa liraglutid používal v kombinácii so sulfonylureou. Závažná hypoglykémia bola pozorovaná hlavne pri kombinácii so sulfonylureou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené počas dlhodobých kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3a, LEADER (dlhodobé skúšanie zamerané na kardiovaskulárne výsledky) a spontánne (postmarketingové) hlásenia. Frekvencie všetkých udalostí boli vypočítané na základe ich incidencie vo fáze 3a klinických skúšaní.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie z dlhodobých kontrolovaných skúšaní fázy 3a, dlhodobé skúšanie zamerané na kardiovaskulárne výsledky (LEADER)a spontánne (postmarketingové) hlásenia

MedDRA trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Nazofaryngitída Bronchitída				
Poruchy imunitného systému				Anafylaktické reakcie		
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypoglykémia Anorexia Znížená chuť do jedla	Dehydratácia			
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Závrat	Dysgeúzia			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zvýšená srdcová frekvencia				
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka	Vracanie Dyspepsia Bolesť v nadbrušku Zápcha Gastritída Nadúvanie Abdominálna distenzia Gastroezofágálny reflux Zažívacie ťažkosti Bolesť zubov	Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka	Nepriechodnosť čriev	Pankreatitída (vrátane nekrotizujúcej pankreatitídy)	
Poruchy žlčových ciest			Cholelitiáza Cholecystitída			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Urtikária Svrbenie			Kožná amyloidóza
Poruchy obličiek a močových ciest			Porucha funkcie obličiek Akútne zlyhanie obličiek			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania injekcie		Únava Reakcie v mieste podávania injekcie	Malátnosť			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená lipáza* Zvýšená amyláza*				

* Z kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3b a 4, len kde boli merané.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V klinickom skúšaní s liraglutidom ako monoterapiou, počet hypoglykémii hlásených s liraglutidom bol nižší, ako počet hlásený u pacientov liečených aktívnym komparátorom (glimepirid). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli poruchy gastrointestinálneho traktu, infekcie a nákazy.

Hypoglykémia

Väčšina prípadov potvrdenej hypoglykémie v klinických skúšaníach bola mierna. V skúšaní s liraglutidom ako monoterapiou, neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie. Závažná hypoglykémia sa môže vyskytovať menej často a hlavne bola pozorovaná pri kombinácii liraglutidu so sulfonylureou (0,02 prípad/pacientsky rok). Veľmi málo prípadov (0,001 prípad/pacientsky rok) bolo pozorovaných pri podávaní liraglutidu v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami inými ako sulfonylurea. Riziko hypoglykémie je nízke pri použití kombinácie bazálneho inzulínu a liraglutidu (1,0 udalosť na pacienta na rok, pozri časť 5.1). V skúšaní LEADER boli hlásené závažné hypoglykémie v menšej miere s liraglutidom vs. placebo (1,0 vs. 1,5 prípadu na 100 pacientorokov, odhadovaný pomer výskytu 0,69 [0,51 až 0,93]) (pozri časť 5.1). Výskyt závažných hypoglykémií u pacientov, ktorí boli liečení premixovaným inzulínom na začiatku a najmenej počas nasledujúcich 26 týždňov, bol pri liraglutide ako aj placebe 2,2 prípady na 100 pacientorokov.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Pri kombinácii liraglutidu s metformínom, 20,7 % pacientov hlásilo aspoň jeden prípad nauzey a 12,6 % pacientov hlásilo aspoň jeden prípad hnačky. Pri kombinácii liraglutidu so sulfonylureou, 9,1 % pacientov hlásilo aspoň jeden prípad nauzey a 7,9 % pacientov hlásilo aspoň jeden prípad hnačky. Väčšina prípadov bola miernych, až stredne závažných a vyskytovali sa v závislosti od dávky. U väčšiny pacientov, u ktorých sa na začiatku liečby prejavila nauzea, počas ďalšej liečby frekvencia výskytu a závažnosť klesla.

U pacientov > 70 rokov sa môže prejavovať pri liečbe liraglutidom viac gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

U pacientov s miernym a stredným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatínu 60–90 ml/min a 30–59 ml/min) sa môže prejavovať pri liečbe liraglutidom viac gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

Cholelitiáza a cholecystitída

Počas dlhodobého kontrolovaného klinického skúšania fázy 3a s liraglutidom bolo hlásených niekoľko prípadov cholelitiázy (0,4 %) a cholecystitídy (0,1 %). V skúšaní LEADER, frekvencia cholelitiázy a cholecystitídy bola 1,5 % a 1,1 % pri liraglutide a 1,1 % a 0,7 % pri placebe, v uvedenom poradí (pozri časť 5.1).

Kožná amyloidóza

V mieste vpichu sa môže vyskytnúť kožná amyloidóza (pozri časť 4.2).

Ukončenie liečby

V dlhodobých kontrolovaných skúšaníach (26 týždňov alebo dlhšie) bol výskyt ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií 7,8 % u pacientov liečených liraglutidom a 3,4 % u pacientov liečených komparátorom. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby u pacientov liečených liraglutidom bola nauzea (2,8 % pacientov) a vracanie (1,5 %).

Reakcie v mieste podávania injekcie

V dlhodobých (26 týždňov a viac) kontrolovaných skúšaníach bola reakcia v mieste podávania injekcie hlásená približne u 2 % pacientov dostávajúcich liek Victoza. Tieto reakcie boli obvykle mierne.

Pankreatitída

Počas dlhodobých kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3a s liekom Victoza bolo hlásených niekoľko prípadov akútnej pankreatitídy (<0,2 %). Pankreatitída bola tiež hlásená pri používaní po uvedení lieku na trh. V skúšaní LEADER bola frekvencia akútnej pankreatitídy potvrdená nezávislým posúdením 0,4 % pri liraglutide a 0,5 % pri placebe, v uvedenom poradí (pozri časti 4.4 a 5.1).

Alergické reakcie

Alergické reakcie vrátane urtikárie, vyrážky a svrbenia boli hlásené pri užívaní lieku Victoza po uvedení lieku na trh.

Niekoľko prípadov anafylaktických reakcií s ďalšími príznakmi ako hypotenzia, palpácie, dýchavičnosť a edém, boli hlásené pri užívaní lieku Victoza po uvedení lieku na trh. Niekoľko prípadov (0,05 %) angioedému bolo hlásených počas dlhodobých klinických skúšaní s liekom Victoza.

Pediatrická populácia

Celkovo bola frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších porovnateľná s tými, ktoré boli pozorované u dospelých populácie. Výskyt potvrdených hypoglykémii bol vyšší s liraglutidom (0,58 udalostí/pacientorok) v porovnaní s placebom (0,29 udalostí/pacientorok). U pacientov liečených inzulínom pred potvrdenou hypoglykémiou bol výskyt vyšší pri liraglutide (1,82 udalostí/pacientorok) v porovnaní s placebom (0,91 udalostí/pacientorok). V skupine liečenej liraglutidom sa nevyskytli žiadne závažné hypoglykémie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie bolo hlásené počas klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh, pri 40-násobku (72 mg) odporúčanej udržiavacej dávky. Tieto prípady zahŕňali závažnú nauzeu, vracanie, hnačku a závažnú hypoglykémiu.

V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba podľa klinických prejavov a symptómov pacienta. U pacienta je potrebné sledovať klinické prejavy dehydratácie a má sa monitorovať glykémia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1). ATC kód: A10BJ02

Mechanizmus účinku

Liraglutid je analóg GLP-1 s 97 % sekvenčnou homológiou s ľudským GLP-1, ktorý sa viaže na receptor pre GLP-1 a aktivuje ho. Receptor pre GLP-1 je cieľom pre prirodzený GLP-1, endogénny inkretínový hormón, ktorý zosilňuje sekréciu inzulínu závislú od glukózy z beta buniek pankreasu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1 má liraglutid farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný u ľudí, na podávanie jedenkrát denne. Po subkutánnom podaní pozostáva profil predĺženého účinku z troch mechanizmov: samoviazanie vedúce k pomalej absorpcii; naviazanie na albumín a vyššia enzymatická stabilita voči enzýmom dipeptidyl-peptidáza -4 (DPP-4) a neutrálna endopeptidáza (NEP), ktorá má za následok dlhý polčas premeny v plazme.

Liraglutid účinkuje prostredníctvom špecifickej interakcie s receptormi GLP-1, čo vedie k zvýšeniu hladiny cyklického adenosín monofosfátu (cAMP). Liraglutid stimuluje sekréciu inzulínu mechanizmom závislým od glukózy. Liraglutid zároveň znižuje nadmerne zvýšenú sekréciu glukagónu, takisto mechanizmom závislým od glukózy. V prípade vysokej hladiny glukózy v krvi je teda stimulovaná sekrécia inzulínu a inhibovaná sekrécia glukagónu. Naopak, počas hypoglykémie liraglutid znižuje sekréciu inzulínu a nenarušuje sekréciu glukagónu. Mechanizmus znižovania hladiny glukózy v krvi zahŕňa aj mierne spomalenie vyprázdňovania žalúdka. Liraglutid znižuje telesnú hmotnosť a množstvo telesného tuku prostredníctvom mechanizmov potláčania hladu a zníženia príjmu energie, GLP-1 je fyziologický regulátor chuti do jedla a príjmu potravy, ale presný mechanizmus účinku nie je úplne jasný.

Pri štúdiách na zvieratách viedlo periférne podávanie liraglutidu k vychytávaniu v špecifických oblastiach mozgu, ktoré sa podieľajú na regulácii chuti do jedla, kde liraglutid prostredníctvom špecifickej aktivácie GLP-1 receptora (GLP-1R) zosilňoval kľúčové signály pocitu sýtosti a zoslaboval kľúčové signály pocitu hladu, čo v konečnom dôsledku viedlo k úbytku telesnej hmotnosti.

GLP-1 receptory sú tiež lokalizované v špecifických miestach v srdci, cievach, imunitnom systéme a obličkách. Na modeloch myši s aterosklerózou zabránil liraglutid progresii aortálneho plaku a redukoval zápal v plaku. Okrem toho mal liraglutid priaznivý účinok na plazmatické lipidy. Liraglutid neredukoval veľkosť plaku v už vytvorenom plaku.

Farmakodynamické účinky

Doba účinku liraglutidu je 24 hodín a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu liraglutid zlepšuje glykemickú kontrolu znížením hladiny glukózy v krvi nalačno aj po jedle.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie ako aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú integrovanou súčasťou liečby diabetu 2. typu.

Uskutočnilo sa päť dvojito zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3a u dospeléj populácie, zameraných na vyhodnotenie účinkov liraglutidu na glykemickú kontrolu (Tabuľka 2). Liečba liraglutidom viedla ku klinicky aj štatisticky významnému zlepšeniu hladiny glykozylovaného hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) a hladiny glukózy v krvi nalačno aj po jedle, v porovnaní s placebom.

Tieto skúšania zahŕňali liečbu 3 978 pacientov s diabetom mellitus 2. typu (2 501 pacientov liečených liraglutidom), 53,7 % mužov a 46,3 % žien, 797 pacientov (508 liečených liraglutidom) bolo vo veku ≥65 rokov a 113 pacientov (66 liečených liraglutidom) bolo vo veku ≥75 rokov.

Ďalšie skúšania s liraglutidom boli vykonané s 1901 pacientami v štyroch nezaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaniach (zahŕňajúcich 464, 658, 323 a 177 pacientov v každom skúšaní) a jednom dvojito zaslepenom, randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu a stredným poškodením funkcie obličiek (279 pacientov).

Veľké skúšanie zamerané na kardiovaskulárne výsledky (skúšanie LEADER) bolo tiež vykonané s liraglutidom s 9 340 pacientmi s diabetom mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

• Glykemická kontrola

Monoterapia

Monoterapia liraglutidom počas 52 týždňov u pacientov, ktorí boli predtým liečení, buď diétou a cvičením, alebo monoterapiou PAD (perorálne antidiabetiká) s dávkou nie vyššou ako polovica maximálnej dávky (Tabuľka 2) viedla k štatisticky významnému a trvalému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali glimepirid 8 mg (-0,84 % s 1,2 mg, -1,14 % s 1,8 mg vs. -0,51 % s komparátorom).

Kombinácia s perorálnymi antidiabetikami

Kombinovaná 26-týždňová liečba liraglutidom s metformínom, glimepiridom, alebo s metformínom a roziglitazónom alebo s SGLT2i ± metformín viedla k štatisticky významnému a trvalému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo (Tabuľka 2).

Tabuľka 2 Klinické skúšanie fázy 3 s liraglutidom v monoterapii (52 týždňov) a v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami (26 týždňov)

	N	Priemerná východisková hodnota HbA _{1c} (%)	Priemerná zmena HbA _{1c} z východiskovej hodnoty (%)	Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7%	Priemerná východisková hmotnosť (kg)	Priemerná zmena hmotnosti z východiskovej hodnoty (kg)
Monoterapia						
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/deň	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Kombinovaná liečba s metformínom (2000 mg/deň)						
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/deň	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Kombinovaná liečba s glimepiridom (4 mg/deň)						
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
Rosiglitazón 4 mg/deň	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Kombinovaná liečba s metformínom (2000 mg/deň) + rosiglitazónom (4 mg dvakrát denne)						
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
Kombinovaná liečba s metformínom (2000 mg/deň) + glimepiridom 4 mg/deň						
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
Inzulín glargín ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Kombinovaná liečba s SGLT2i⁵ ± metformín (≥1 500 mg/deň)						
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

*Superiorita (p<0,01) vs. aktívny komparátor; **Superiorita (p<0,0001) vs. aktívny komparátor; ***Superiorita (p<0,001) vs. aktívny komparátor, [†]Non-inferiorita (p<0,0001) vs. aktívny komparátor

¹všetci pacienti; ²predchádzajúca PAD monoterapia; ³pacienti liečení predtým diétou

⁵Victoza v kombinácii s SGLT2i bola skúšaná so všetkými schválenými dávkami SGLT2i

⁴dávkovanie inzulínu glargínu bolo otvorené a bolo aplikované podľa Návodu na titráciu inzulínu glargínu.

Titraciu dávky inzulínu glargínu si upravoval pacient podľa inštrukcií investigátora:

Návod na titráciu inzulínu glargínu

Vlastné meranie FPG	Zvýšenie dávky inzulínu glargínu (IU)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) cieľ	Žiadna úprava
>5,5 a <6,7 mmol/l (>100 a <120 mg/dl)	0–2 IU ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IU

^a Na základe individuálneho odporúčania skúšajúceho na predchádzajúcej návšteve, napríklad v závislosti na tom, či pacient mal hypoglykémiu.

Kombinácia s inzulínom

V 104-týždňovom klinickom skúšaní, 57 % pacientov s diabetom 2. typu, ktorí boli liečení inzulínom degludekom v kombinácii s metformínom dosiahlo cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % a zostávajúci pacienti pokračovali v 26-týždňovom otvorenom skúšaní a boli randomizovaní, aby sa im pridal liraglutid alebo jedna dávka inzulínu aspartu (s hlavným jedlom). V skupine inzulín degludek + liraglutid, bola dávka inzulínu znížená o 20 %, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie. Pridanie liraglutidu spôsobilo štatisticky významné väčšie zníženie HbA_{1c} (-0,73 % v prípade liraglutidu vs. -0,40 % v prípade komparátora) a telesnej hmotnosti (-3,03 vs. 0,72 kg). Výskyt hypoglykémii (na

pacienta na rok liečby) bol štatisticky významne nižší, keď sa pridal liraglutid, v porovnaní s pridaním jednej dávky inzulínu aspartu (1,0 vs. 8,15; pomer: 0,13; 95 % CI: 0,08 až 0,21).

V 52-týždňovom klinickom skúšaní pridanie inzulínu detemiru k liraglutidu 1,8 mg a metformínu pacientom, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty glykemických parametrov len s liraglutidom a metformínom, viedlo k zníženiu HbA_{1c} z východiskovej hodnoty o 0,54 %, v porovnaní s 0,20 % v kontrolnej skupine pacientov, ktorí dostávali 1,8 mg liraglutidu a metformín. Pokles telesnej hmotnosti bol zachovaný. Vyskytlo sa malé zvýšenie prípadov miernej hypoglykémie (0,23 vs. 0,03 prípadov na pacienta na rok).

V skúšaní LEADER (pozri odsek Kardiovaskulárne hodnotenie) bolo na začiatku a najmenej počas nasledujúcich 26 týždňov 873 pacientov na premixovanom inzulíne (s PAD alebo bez PAD). Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,7 % pri liraglutide aj placebe. V 26. týždni bola odhadovaná priemerná zmena HbA_{1c} -1,4 % a -0,5 % u liraglutidu a placeba, v uvedenom poradí, s odhadovaným rozdielom v liečbe -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Bezpečnostný profil liraglutidu v kombinácii s premixovaným inzulínom bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý bol pozorovaný pri placebe v kombinácii s premixovaným inzulínom (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

V dvojito zaslepenom skúšaní porovnávajúcom účinnosť a bezpečnosť liraglutidu 1,8 mg oproti placebu ako doplnok k inzulínu a/alebo PAD u pacientov s diabetom 2. typu a stredným poškodením funkcie obličiek, liraglutid bol lepší ako placebo v znížení HbA_{1c} po 26 týždňoch (-1,05 % vs. -0,38 %). Významne viac pacientov dosiahlo s liraglutidom HbA_{1c} pod 7 % v porovnaní s placebom (52,8 % vs. 19,5 %). V oboch skupinách bol viditeľný pokles telesnej hmotnosti: -2,4 kg s liraglutidom vs. -1,09 kg s placebom. Medzi oboma liečenými skupinami bolo porovnateľné riziko hypoglykémie. Bezpečnostný profil liraglutidu bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u iných štúdií s liraglutidom.

- Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie HbA_{1c}
Liraglutid samotný viedol k štatisticky signifikantne vyššiemu podielu pacientov, ktorí po 52 týždňoch dosiahli HbA_{1c} ≤ 6,5 %, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali glimepirid (37,6 % s 1,8 mg a 28,0 % s 1,2 mg vs. 16,2 % s komparátorom).

Liraglutid v kombinácii s metformínom, glimepiridom, alebo metformínom a rosiglitazónom alebo s SGLT2i ± metformín viedol k štatisticky signifikantne vyššiemu podielu pacientov, ktorí po 26 týždňoch dosiahli HbA_{1c} ≤ 6,5 %, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali tieto látky jednotlivo.

• Glykémia nalačno

Liečba liraglutidom samostatne a v kombinácii s jedným alebo dvoma perorálnymi antidiabetikami, spôsobila pokles hladiny glukózy v krvi nalačno o 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Tento pokles bol pozorovaný v rámci prvých dvoch týždňov liečby.

• Postprandiálna glykémia

Liraglutid znížil postprandiálnu glykémiu po všetkých troch jedlách v rámci dňa o 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

• Funkcia beta-buniek

Klinické skúšania s liraglutidom poukazujú na zlepšenie funkcie beta buniek na základe meraní, ako hodnotenie funkcie beta buniek pomocou modelu homeostázy (HOMA-B) a pomer proinzulínu a inzulínu. U podskupiny pacientov s diabetes mellitus 2. typu (n=29) sa potvrdilo zlepšenie prvej a druhej fázy sekrécie inzulínu po 52 týždňoch liečby liraglutidom.

• Telesná hmotnosť

Liečba liraglutidom v kombinácii s metformínom, metformínom a glimepiridom, metformínom a rosiglitazónom alebo s SGLT2i ± alebo bez metformínu bola v priebehu trvania skúšaní spojená s trvalým úbytkom telesnej hmotnosti v rozsahu od 0,86 kg do 2,62 kg v porovnaní s placebom.

Pri vyššej východiskovej hodnote indexu telesnej hmotnosti (BMI) bol pozorovaný vyšší úbytok telesnej hmotnosti.

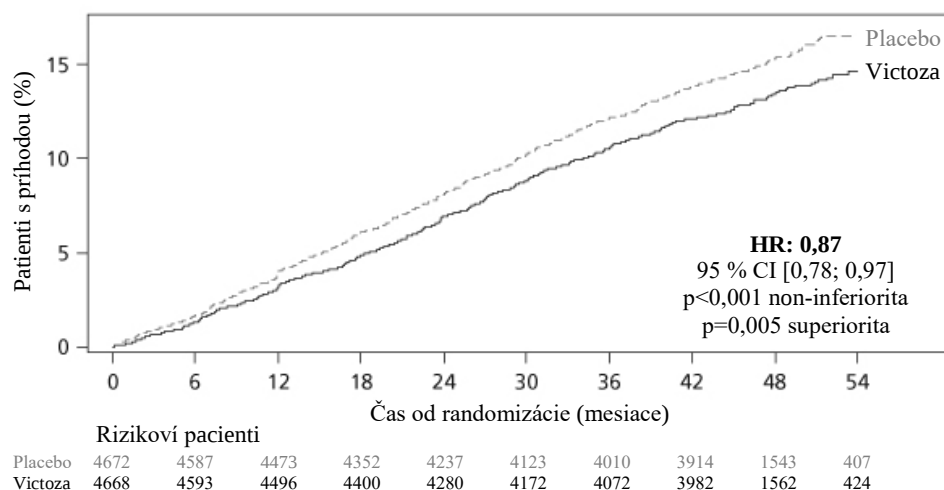
- **Kardiovaskulárne hodnotenie**

Post-hoc analýza závažných významných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (kardiovaskulárne úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) zo všetkých strednodobých a dlhodobých skúšaní fázy 2 a 3 (rozsah trvania od 26 až 100 týždňov) zahŕňajúcich 5 607 pacientov (3651 liečených liraglutidom) preukázala, že nedochádza k žiadnemu zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika (miera incidencie 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)) pre liraglutid v porovnaní so všetkými komparátormi.

Skúšanie The Liraglutid Effects and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), bolo multicentrické, placebom kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie. 9 340 pacientom bol randomizovane priradený buď liraglutid (4 668), alebo placebo (4 672), obidva ako doplnok k štandardnej liečbe HbA_{1c} a liečbe kardiovaskulárnych (CV) rizikových faktorov. Primárny výsledok alebo vitálny stav na konci skúšania bol k dispozícii u 99,7 % a 99,6 % účastníkov randomizovaných na liraglutid a placebo, v uvedenom poradí. Doba pozorovania bola minimálne 3,5 roka až maximálne 5 rokov. Populácia v štúdií zahŕňala pacientov ≥ 65 rokov (n=4 329) a ≥ 75 rokov (n=836) a pacientov s miernou (n=3 907), strednou (n=1 934) alebo závažnou (n=224) poruchou funkcie obličiek. Priemerný vek bol 64 rokov a priemerný BMI bol 32,5 kg/m². Priemerná doba trvania diabetu bola 12,8 roka.

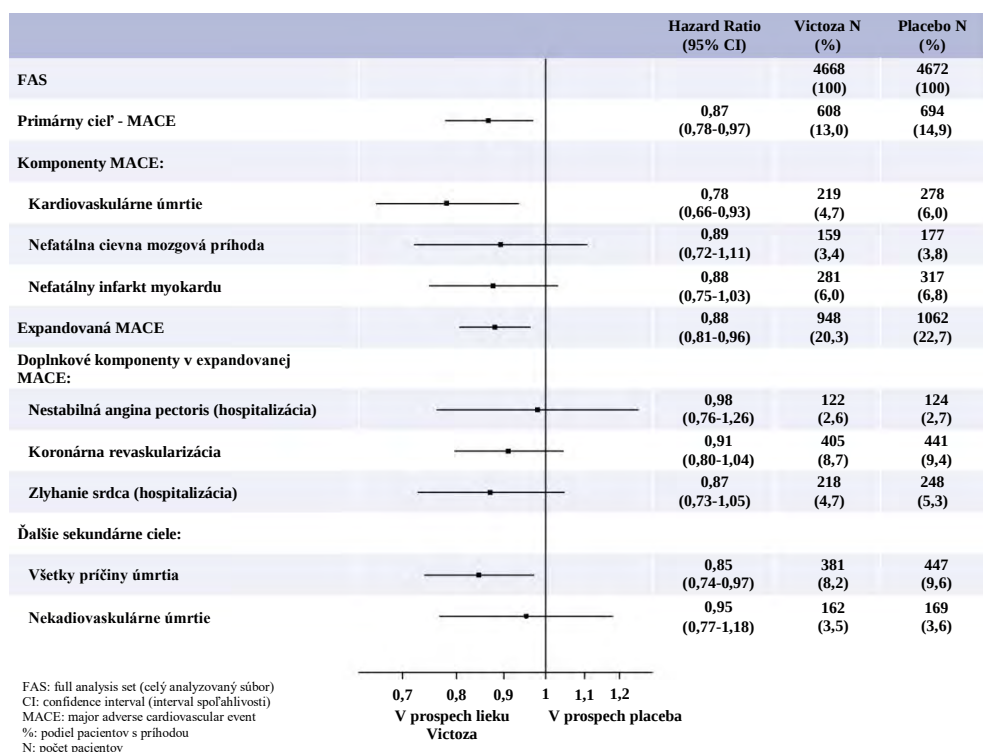
Primárny cieľový ukazovateľ bol čas od randomizácie do prvého výskytu akýchkoľvek významných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE): CV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda. Liraglutid bol účinnejší v prevencii MACE v porovnaní s placebom (Graf 1). Odhadovaný pomer rizík bol trvale nižší ako 1 pre všetky 3 MACE položky.

Liraglutid tiež signifikantne znížil riziko rozšírených MACE (primárne MACE, nestabilná angina pectoris, vedúca k hospitalizácii, koronálna revaskularizácia, alebo hospitalizácia kvôli zlyhávaniu srdca) a ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele (Graf 2).



FAS: full analysis set (celý analyzovaný súbor).

Graf 1: Kaplanov Meierov časový graf do prvého MACE – FAS populácia



Graf 2: Pruhový graf analýzy typov individuálnych kardiovaskulárnych príhod -- FAS populácia

Významný a trvalý pokles HbA_{1c} z východiskovej hodnoty do 36. mesiaca bol pozorovaný s liraglutidom vs. placebo, ktoré boli pridané k štandardnej liečbe (-1,16 % vs. -0,77 % odhadovaný rozdiel liečby [ETD] -0,40 % [-0,45 %; -0,34]). Potreba intenzifikácie liečby inzulínom sa znížila o 48 % s liraglutidom vs. placebo u inzulín-naivných pacientov s východiskovou hodnotou (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Tlak krvi a srdcová frekvencia**

Počas doby trvania skúšania fázy 3a, liraglutid znížil systolický tlak krvi v priemere o 2,3 až 6,7 mmHg z východiskovej hodnoty a v porovnaní s aktívnym komparátorom bol tento pokles 1,9 až 4,5 mmHg.

Priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie z východiskovej hodnoty o 2 až 3 úderov za minútu bolo pozorované pri liraglutide v dlhodobých klinických skúšaniach, vrátane skúšania LEADER. V skúšaní LEADER, nebol pozorovaný žiaden dlhodobý klinický vplyv zvýšenej srdcovej frekvencie na riziko kardiovaskulárnych príhod.

- **Mikrovaskulárne hodnotenie**

V skúšaní LEADER, mikrovaskulárne príhody zahŕňali výsledky nefropatie a retinopatie. Analýza času do prvej mikrovaskulárnej príhody pri liraglutide vs. placebo mala HR 0,84 [0,73, 0,97]. HR liraglutid vs. placebo bolo pre čas do výskytu prvej nefropatie 0,78 [0,67, 0,92] a 1,15 [0,87, 1,52] pre čas do výskytu prvej retinopatie.

- **Imunogenicitá**

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcimi proteíny alebo peptidy, sa u pacientov po liečbe liraglutidom môžu vytvoriť protilátky proti liraglutidu. Protilátky sa vytvorili priemerne u 8,6 % pacientov. Tvorba protilátok nebola spojená so zníženou účinnosťou liraglutidu.

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť lieku Victoza 1,8 mg oproti placebo kombinovanom s metformínom ± inzulín u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu, bola Victoza superiorna v porovnaní s liečbou s placebom v znížení HbA_{1c} po 26 týždňoch (-1,06, [-1,65, 0,46]). Liečebný rozdiel HbA_{1c} bol 1,3% po ďalšom 26-týždňovom

otvorenom predĺžení, ktoré potvrdilo trvalú glykemickú kontrolu liekom Victoza.

Profil účinnosti a bezpečnosti lieku Victoza bol porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospeléj populácie liečenej liekom Victoza. Na základe primeranej kontroly glykémie alebo znášanlivosti, zostalo 30 % jedincov na dávke 0,6 mg, 17 % bola dávka zvýšená na 1,2 mg a 53 % bola dávka zvýšená na 1,8 mg.

Ďalšie klinické údaje

V otvorenom skúšaní porovnávajúcom účinnosť a bezpečnosť liraglutidu (1,2 mg a 1,8 mg) a sitagliptínu (DPP-4 inhibítor, 100 mg) u pacientov nedostatočne kompenzovaných liečbou metformínom (priemer HbA_{1c} 8,5 %), dosiahol liraglutid v oboch dávkach štatisticky lepšie výsledky po 26 týždňoch v znižovaní HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom (-1,24 %, -1,50 % oproti -0,90 %, $p < 0,0001$). Pacienti liečení liraglutidom zaznamenali signifikantný pokles telesnej hmotnosti v porovnaní s pacientmi liečenými sitagliptínom (-2,9 kg a -3,4 kg oproti -1,0 kg, $p < 0,0001$). Viac pacientov liečených liraglutidom pociťovalo prechodnú nauzeu oproti pacientom liečeným sitagliptínom (20,8 % a 27,1 % pri liraglutide oproti 4,6 % pri sitagliptíne). Zníženie HbA_{1c} a lepšie výsledky, pozorované po 26 týždňoch liečby liraglutidom (1,2 mg a 1,8 mg) v porovnaní so sitagliptínom, pretrvávali aj po 52 týždňoch liečby (-1,29 % a -1,51 % oproti -0,88 %, $p < 0,0001$). Zmena liečby pacientov zo sitagliptínu na liraglutid po 52 týždňoch liečby mala za následok ďalšie, štatisticky signifikantné zníženie HbA_{1c} (-0,24 % a -0,45 %, 95 % CI: -0,41 až -0,07 a -0,67 až -0,23) v 78. týždni, ale formálna kontrolná skupina nebola k dispozícii.

V otvorenom skúšaní porovnávajúcom účinnosť a bezpečnosť 1,8 mg liraglutidu, podávaného raz denne a exenatidu 10 mcg podávaného dvakrát denne, u pacientov nedostatočne kompenzovaných liečbou metformínom a/alebo sulfonylureou (priemer HbA_{1c} 8,3 %), liraglutid dosiahol po 26 týždňoch štatisticky lepšie výsledky v znížení HbA_{1c} ako liečba exenatidom (-1,12 % vs -0,79 %, odhadovaný rozdiel v liečbe: -0,33; 95 % CI: -0,47 až -0,18). Signifikantne viac pacientov dosiahlo HbA_{1c} pod 7 % s liraglutidom v porovnaní s exenatidom (54,2 % vs 43,4 %, $p = 0,0015$). Oba typy liečby mali za následok zníženie telesnej hmotnosti v priemere približne o 3 kg. Zmena liečby z exenatidu na liraglutid viedla po 26 týždňoch liečby k ďalšiemu a štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c} (-0,32 %, 95 % CI: -0,41 až -0,24), v 40. týždni, ale formálna kontrolná skupina nebola k dispozícii. Počas 26 týždňov sa vyskytlo 12 závažných nežiaducich udalostí u 235 pacientov (5,1 %) užívajúcich liraglutid, zatiaľ čo sa vyskytlo 6 závažných nežiaducich udalostí u 232 pacientov (2,6 %) užívajúcich exenatid. Nebol zistený konzistentný vzorec (vzťah), čo sa týka tried orgánových systémov.

V otvorenom klinickom skúšaní porovnávajúcom účinnosť a bezpečnosť liraglutidu 1,8 mg s lixisenatidom 20 mcg u 404 pacientov nedostatočne kompenzovaných na liečbe metformínom (priemerná hodnota HbA_{1c} 8,4 %), liraglutid dosiahol lepšie výsledky ako lixisenatid v znížení HbA_{1c} po 26 týždňoch liečby (-1,83 % vs. -1,21 %, $p < 0,0001$). Signifikantne viac pacientov dosiahlo hodnoty HbA_{1c} pod 7 % pri liečbe liraglutidom v porovnaní s lixisenatidom (74,2 % vs. 45,5 %, $p < 0,0001$), ako aj cieľové hodnoty HbA_{1c} nižšie alebo rovné 6,5 % (54,6 % vs. 26,2 %, $p < 0,0001$). Zníženie telesnej hmotnosti bolo zaznamenané v oboch liečebných ramenách (-4,3 kg pri liečbe liraglutidom a -3,7 kg pri liečbe lixisenatidom). Gastrointestinálne nežiaduce účinky boli zaznamenané častejšie pri liečbe liraglutidom (43,6 % vs. 37,1 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia liraglutidu po subkutánnom podaní je pomalá, pričom maximálna koncentrácia sa dosiahne po 8–12 hodinách od podania dávky. Odhadovaná maximálna koncentrácia liraglutidu bola 9,4 nmol/l (priemerná telesná hmotnosť približne 73 kg) pre jednorazovú subkutánnu dávku liraglutidu 0,6 mg. Pri dávke 1,8 mg liraglutidu dosiahla priemerná koncentrácia liraglutidu v ustálenom stave ($AUC_{\tau/24}$) približne 34 nmol/l (priemerná telesná hmotnosť približne 76 kg). Expozícia liraglutidu klesá so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Expozícia liraglutidu stúpala proporcionálne s dávkou.

Koeficient variácie pre AUC liraglutidu v rámci jedného pacienta bol 11 % po podaní jednorazovej dávky.

Úplná biologická dostupnosť liraglutidu po subkutánnom podaní je približne 55 %.

Distribúcia

Evidentný distribučný objem po subkutánnom podaní je 11–17 l. Priemerný distribučný objem po intravenóznom podaní liraglutidu je 0,07 l/kg. Liraglutid sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (>98 %).

Biotransformácia

Počas 24 hodín od podania jednorazovej dávky rádiologicky označeného [³H]-liraglutidu zdravým pacientom, bol hlavnou zložkou v plazme nezmenený liraglutid. Boli zistené dva vedľajšie metabolity v plazme (≤ 9 % a ≤ 5 % celkovej rádioaktivity v plazme). Liraglutid je metabolizovaný podobným spôsobom ako veľké proteíny, pričom žiaden orgán nebol identifikovaný ako hlavná dráha eliminácie.

Eliminácia

Po podaní dávky [³H]-liraglutidu nebol nezmenený liraglutid zistený v moči, ani v stolici. Iba malá časť podanej rádioaktivity, bola vylúčená ako metabolity súvisiace s liraglutidom, v moči alebo v stolici (6 %, resp. 5 %). Rádioaktivita bola v moči a v stolici vylučovaná hlavne počas prvých 6–8 dní, pričom v oboch prípadoch išlo o tri vedľajšie metabolity.

Priemerný klírens po subkutánnom podaní jednorazovej dávky liraglutidu je približne 1,2 l/h s polčasom eliminácie približne 13 hodín.

Špecifické populácie

Starší pacienti

Podľa výsledkov farmakokinetickej štúdie so zdravými pacientmi a populačnej farmakokinetickej analýzy údajov o pacientoch vo veku (18 až 80 rokov), nemal vek žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku liraglutidu.

Pohlavie

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy údajov o pacientoch oboch pohlaví a farmakokinetickej štúdie so zdravými pacientmi, nemalo pohlavie žiaden klinicky podstatný účinok na farmakokinetiku liraglutidu.

Etnický pôvod

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala belošké, černošké, ázijské a hispánske skupiny pacientov, nemal etnický pôvod žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku liraglutidu.

Obezita

Populačná farmakokinetická analýza nasvedčuje tomu, že index telesnej hmotnosti (BMI) nemá žiaden významný účinok na farmakokinetiku liraglutidu.

Porucha funkcie pečene

V skúšaní s jednou dávkou sa hodnotila farmakokinetika liraglutidu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene. Dávka liraglutidu bola u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížená o 13–23 %, v porovnaní so zdravými pacientmi.

Dávka bola významne nižšia (44 %) u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh skóre >9).

Porucha funkcie obličiek

Expozícia liraglutidu bola znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia liraglutidu bola znížená o 33 %, 14 %, 27 % a 26 % u pacientov s miernou (klírens kreatínu CrCl 50–80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 30–50 ml/min) a závažnou (CrCl <30 ml/min) poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia, ktoré vyžaduje dialýzu, v uvedenom poradí.

Podobne, v 26-týždňovom klinickom skúšaní, pacienti s diabetom 2. typu a stredným poškodením funkcie obličiek (CrCL 30–59 ml/min, pozri časť 5.1) dostávali o 26 % menej liraglutidu, v porovnaní so separátnymi skúšaniami vrátane pacientov s diabetom 2. typu s normálnou funkciou obličiek, alebo miernym poškodením funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti boli hodnotené v klinických štúdiách u pediatrickej populácie s diabetom 2. typu vo veku 10 rokov a starších. Expozícia liraglutidu u dospievajúcich a detí bola porovnateľná s tou, ktorá bola pozorovaná u dospelých populácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, alebo genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 2-ročných štúdiách karcinogénneho potenciálu u potkanov a myší boli pozorované neletálne tumory C-buniek štítnej žľazy. U potkanov, sa nesledovala hodnota NOAEL (no observed adverse affect level). Tieto tumory neboli pozorované u opíc liečených 20 mesiacov. Výsledky u hlodavcov sú spôsobené negenotoxickým mechanizmom sprostredkovaným špecifickým receptorom pre GLP-1, na ktorý sú obzvlášť citlivé hlodavce. Je pravdepodobné, že význam u ľudí bude nízky, ale nedá sa úplne vylúčiť. Žiadne ďalšie tumory súvisiace s liečbou neboli zistené.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu okrem mierne zvýšenej predčasnej embryonálnej úmrtnosti pri najvyššej dávke. Podávanie lieku Victoza v strednej gestačnej fáze spôsobilo pokles telesnej hmotnosti matky a spomalenie fetálneho rastu s nejednoznačnými účinkami na rebrá u potkanov a kostrovú variabilitu u králikov. U potkanov bol po expozícii lieku Victoza spomalený neonatálny rast, pričom v skupine s vysokou dávkou tento stav pretrval aj v období po odstavení mláďaťa. Nie je známe, či je spomalený rast mláďat spôsobený zníženým príjmom materského mlieka v dôsledku priameho účinku GLP-1, alebo zníženou produkciou materského mlieka, v dôsledku zníženého prísunu kalórií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného
propylénglykol
fenol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Látky pridané k lieku Victoza môžu spôsobiť degradáciu liraglutidu. Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po prvom použití: 1 mesiac.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C–8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Neuchovávať v blízkosti mraziacej časti.

Po prvom použití: Uchovávať pri teplote do 30 °C, alebo uchovávať v chladničke (2 °C–8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené viacdávkové jednorazové pero vyrobené z polyolefinu a polyacetátu obsahujúce náplň (sklo typu 1) s piestom (brómobutyl) a laminátovým gumovým uzáverom (brómobutyl/polyizoprén).

Každé pero obsahuje 3 ml roztoku na podávanie 30 dávok po 0,6 mg, 15 dávok po 1,2 mg alebo 10 dávok po 1,8 mg.

Veľkosť balenia: 1, 2, 3, 5 alebo 10 naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Victoza sa nemá používať, ak nie je číra a bezfarebná alebo takmer bezfarebná.

Victoza sa nemá používať, ak bola zmrazená.

Victoza sa môže podávať ihlami s dĺžkou do 8 mm a hrúbkou do 32G. Pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami NovoFine alebo NovoTwist.

Ihly nie sú súčasťou balenia.

Pacient má byť upozornený, aby ihlu po každom podaní injekcie zlikvidoval v súlade s národnými požiadavkami a aby pero uchovával bez nasadenej ihly. Tým sa zabráni kontaminácii, infekcii a vytekaniu. Zaisť sa tým aj presnosť dávkovania.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/529/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júna 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Victoza 6 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
liraglutid

2. LIEČIVO

1 ml obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno naplnené pero obsahuje 18 mg liraglutidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, propylénglykol, fenol, vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 pero
2 perá
3 perá
5 pier
10 pier

Každé pero obsahuje 3 ml roztoku na podávanie 30 dávok po 0,6 mg, 15 dávok po 1,2 mg alebo 10 dávok po 1,8 mg.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

Pero Victoza je určené na použitie s jednorazovými ihlami NovoFine alebo NovoTwist.
Ihly nie sú súčasťou balenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU A DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neuchovávajte pero s nasadenou ihlou.
Určené na použitie len pre jednu osobu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Pero zlikvidujte po uplynutí 1 mesiaca od prvého použitia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Pero po prvom použití uchovávajte pri teplote do 30 °C alebo v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Na pere ponechajte kryt na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Victoza

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENOM PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Victoza 6 mg/ml injekcia
liraglutid
Na podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

3 ml

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Victoza 6 mg/ml injekčný roztok naplnenýv injekčnom pere liraglutid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Victoza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Victoza
3. Ako používať liek Victoza
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Victoza
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Victoza na čo sa používa

Victoza obsahuje liečivo liraglutid. Pomáha telu znižovať hladinu cukru v krvi, len vtedy keď hladina cukru v krvi je príliš vysoká. Spomaľuje tiež prechod jedla žalúdkom a môže pomáhať zabrániť ochoreniam srdca.

Victoza sa používa samostatne, ak hladina cukru v krvi nie je správne regulovaná len samotnou diétou a cvičením a nemôžete užívať metformín (iný liek na diabetes).

Victoza sa používa s ďalšími liekmi na diabetes (cukrovku), keď tieto nedostatočne regulujú hladiny krvného cukru. Tieto môžu zahŕňať:

- perorálne (podávané ústami) antidiabetiká (lieky ako metformín, pioglitazón, sulfonylurea, inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)) a/alebo inzulín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Victoza

Nepoužívajte liek Victoza

- ak ste alergický na liraglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- predtým, ako začnete používať liek Victoza.
- ak máte, alebo ste v minulosti mali ochorenie pankreasu.

Ak viete, že máte podstúpiť operáciu, pri ktorej sa vyžaduje anestézia (uspanie), povedzte svojmu lekárovi, že užívate liek Victoza.

Tento liek sa nemá používať, ak máte diabetes 1. typu (telo nevytvára žiadny inzulín), alebo diabetickú ketoacidózu (komplikácia diabetu pri vysokej hladine cukru v krvi a sťažené dýchanie). Nie je to inzulín a preto sa nemá používať ako náhrada inzulínu.

Používanie lieku Victoza sa neodporúča, ak ste na dialýze.
Používanie lieku Victoza sa neodporúča, ak máte závažné ochorenie pečene.
Používanie lieku Victoza sa neodporúča, ak máte závažné zlyhávanie srdca.

Tento liek sa neodporúča, ak máte závažné žalúdočné alebo črevné problémy, ktoré spôsobujú spomalené vyprázdňovanie žalúdka (nazývané gastroparéza), alebo zápalové ochorenie čriev.

Ak máte príznaky akútnej pankreatitídy, ako je pretrvávajúca silná bolesť žalúdka, musíte sa ihneď poradiť so svojím lekárom (pozri časť 4).

Ak máte ochorenie štítnej žľazy, vrátane uzlín a zväčšenia štítnej žľazy, poraďte sa so svojím lekárom.

Na začiatku liečby liekom Victoza, v niektorých prípadoch môžete pociťovať stratu tekutín/dehydratáciu, napr. v prípade vracania, žalúdočnej nevoľnosti a hnačky. Je dôležité predchádzať dehydratácii pitím dostatočného množstva tekutín. Obráťte sa na svojho lekára, ak máte nejaké otázky alebo obavy.

Deti a dospievajúci

Liek Victoza môžu používať dospievajúci a deti vo veku 10 rokov a staršie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí mladších ako 10 rokov.

Iné lieky a Victoza

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre .

Najmä oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre , ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- Sulfonylurea (napr. glimepirid alebo glibenklamid) alebo inzulín. Pri používaní lieku Victoza spolu so sulfonylureou alebo inzulínom sa u vás môže vyskytnúť hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), pretože sulfonylurea a inzulín zvyšuje riziko hypoglykémie. Keď začínate používať tieto lieky spolu po prvýkrát, lekár vám môže povedať, aby ste si znížili dávku sulfonylurey alebo inzulínu. Varovné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi nájdete v časti 4. Ak užívate aj sulfonylureu (ako glimepirid alebo glibenklamid) alebo inzulín, lekár vás môže požiadať, aby ste si kontrolovali hladiny cukru v krvi. To pomôže lekárovi rozhodnúť sa, či je potrebná zmena dávky sulfonylurey alebo inzulínu.
- Ak používate inzulín, váš lekár vám povie, ako máte znižovať dávku inzulínu a odporučí vám, aby ste si častejšie sledovali hladinu cukru v krvi s cieľom predísť hyperglykémii (vysoké hladiny cukru v krvi) a diabetickej ketoacidóze (komplikácii cukrovky, ktorá sa vyskytuje v prípade, že organizmus nie je schopný rozložiť glukózu kvôli nedostatku inzulínu).
- Warfarín alebo iné perorálne lieky proti zrážaniu krvi. Častejšie môže byť potrebné vyšetrenie na stanovenie schopnosti krvnej zrážanlivosti.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom. Victoza sa nemá používať počas tehotenstva, pretože nie je známe, či môže poškodiť nenarodené dieťa.

Nie je známe, či Victoza prechádza do materského mlieka, preto nepoužívajte tento liek, ak dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) môže znižovať schopnosť sústrediť sa. Ak pociťujete prejavy hypoglykémie, vyvarujte sa vedeniu vozidiel a obsluhu strojov. Prosím pozrite si časť 4, varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi. Prosím požiadať svojho lekára o viac informácií k tejto téme.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Victoza

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať liek Victoza

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

- Počiatočná dávka je 0,6 mg jedenkrát denne, počas najmenej jedného týždňa.
- Lekár vám povie, kedy si máte zvýšiť dávku na 1,2 mg jedenkrát denne.
- Ak hladina glukózy v krvi nie je dostatočne regulovaná dávkou 1,2 mg, lekár vám môže povedať, aby ste si dávku ďalej zvýšili na 1,8 mg jedenkrát denne.

Dávku si nemeňte, pokiaľ vám lekár nepovie.

Victoza sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánne). Injekciu si nepodávajte do žily alebo do svalu. Najlepším miestom na podávanie injekcie je predná časť stehien, predná časť drieku (brucho), alebo nadlaktie. Každý deň zmeňte miesto, kde si injekciu podávate, aby ste znížili riziko vzniku hrčiek.

Injekciu si môžete podávať kedykoľvek počas dňa bez ohľadu na jedlo. Ak ste si stanovili najvhodnejší čas na podávanie injekcie lieku Victoza v rámci dňa, je vhodné podávať si ju každý deň približne v tomto čase.

Pred prvým použitím pera vám lekár alebo zdravotná sestra ukážu, ako sa používa.

Podrobný návod na použitie sa nachádza na druhej strane tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac lieku Victoza, ako máte

Ak použijete viac lieku Victoza, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Je možné, že budete potrebovať lekárske ošetrovanie. Môže sa u vás vyskytnúť žalúdočná nevoľnosť, vracanie, hnačka alebo nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Pozri časť 4 pre varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi.

Ak zabudnete použiť liek Victoza

Ak si zabudnete podať dávku lieku Victoza, urobte tak hneď, ako si na to spomeniete.

Ak však prešlo viac ako 12 hodín, odkedy ste mali použiť liek Victoza, vynechanú dávku preskočte.

Ďalšiu dávku si podajte nasledujúci deň v obvyklom čase.

Nepodávajte si dávku navyše, ani nezvyšujte dávku v nasledujúci deň, aby ste si nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať liek Victoza

Neprestaňte používať liek Victoza bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak ho prestanete používať, hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi). Varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi sa môžu objaviť náhle a môžu zahŕňať: studený pot, studenú bledú pokožku, bolesť hlavy, rýchly tep srdca, nevoľnosť, silný pocit hladu, poruchy zraku, ospalosť, pocit slabosti, nervozitu, úzkosť, zmätenosť, poruchy koncentrácie, chvenie (triasku). Lekár vám povie, ako liečiť nízku hladinu cukru v krvi a čo robiť, ak spozorujete tieto varovné prejavy. Je pravdepodobnejšie, že nastanú, ak užívate aj sulfonylureu alebo inzulín. Lekár vám môže znížiť dávku týchto liekov

predtým, ako začnete užívať liek Victoza.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- Závažné formy alergických reakcií (anafylaktická reakcia) s ďalšími príznakmi, ako sú problémy s dýchaním, opuch hrdla a tváre, rýchly tep srdca, atď. Ak pocítite tieto príznaky, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a informujte svojho lekára hneď, ako je to možné.
- Nepriechodnosť čreva. Závažná forma zápchy s ďalšími príznakmi ako bolesť žalúdka, nadúvanie, vracanie atď.

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- Prípady zápalu pankreasu (pankreatitída). Pankreatitída môže byť závažný, potenciálne život ohrožujúci zdravotný stav. Prestaňte užívať liek Victoza a ihneď sa obráťte na lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Silná a pretrvávajúca bolesť brucha (oblasť žalúdka), ktorá môže prechádzať do chrbta, ako aj nutkanie na vracanie a vracanie, pretože to môžu byť prejavy zápalu pankreasu (pankreatitída).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Nauzea (pocit na vracanie). Po určitom čase obvykle ustúpi.
- Hnačka. Po určitom čase obvykle ustúpi.

Časté:

- Vracanie.

Na začiatku liečby liekom Victoza, v niektorých prípadoch môžete pociťovať stratu tekutín/dehydratáciu, napr. v prípade vracania, žalúdočnej nevoľnosti a hnačky. Je dôležité predchádzať dehydratácii pitím dostatočného množstva tekutín.

- Bolesť hlavy
- Zlé trávenie
- Zápal žalúdka (gastritída). Prejavy zahŕňajú bolesť žalúdka, žalúdočnú nevoľnosť a vracanie.
- Gastroezofageálny reflux (GERD). Prejavy zahŕňajú pálenie záhy.
- Bolesťivé alebo opuchnuté brucho
- Zažívacie ťažkosti
- Zápcha
- Vetry (flatulencia)
- Znížená chuť do jedla
- Zápal priedušiek
- Bežné nachladnutie
- Závrat
- Zrýchlený tep srdca
- Únava
- Bolesť zubov
- Reakcie v mieste podávania injekcie (ako modriny, bolesť, podráždenie, svrbenie a vyrážka)
- Zvýšenie enzýmov pankreasu (ako lipáza a amyláza).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Alergické reakcie ako pruritus (svrbenie) a urtikária (typ kožnej vyrážky)
- Dehydratácia, niekedy so zníženou činnosťou obličiek
- Malátnosť (pocit nevoľnosti)
- Žlčové kamene
- Zápal žľáz
- Zmena vnímania chuti
- Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka.

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Hrčky pod kožou môžu byť spôsobené nahromadením proteínu nazývaného amyloid (kožná amyloidóza; nie je známe, ako často sa to vyskytuje).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete príspeť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Victoza

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku pera a na krabičke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred otvorením:

Uchováajte v chladničke (2 °C–8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Neuchováajte v blízkosti mraziacej jednotky.

Počas používania:

Pero môžete uchovávať po dobu 1 mesiaca, keď ho uchováate pri teplote do 30 °C alebo v chladničke (2 °C–8 °C), nie v blízkosti mraziacej jednotky. Neuchováajte v mrazničke. Keď pero nepoužívate, na pere ponechajte kryt na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak roztok nie je číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Victoza obsahuje

- Liečivo je liraglutid. 1 ml injekčného roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno naplnené pero obsahuje 18 mg liraglutidu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, propylénglykol, fenol a voda na injekcie.

Ako vyzerá Victoza a obsah balenia

Victoza sa dodáva ako číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný injekčný roztok v naplnenom pere. Každé pero obsahuje 3 ml roztoku na podávanie 30 dávok po 0,6 mg, 15 dávok po 1,2 mg alebo 10 dávok po 1,8 mg.

Victoza sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 2, 3, 5 alebo 10 pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Ihly nie sú súčasťou balenia.

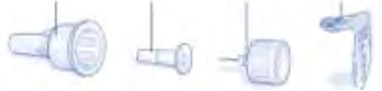
Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

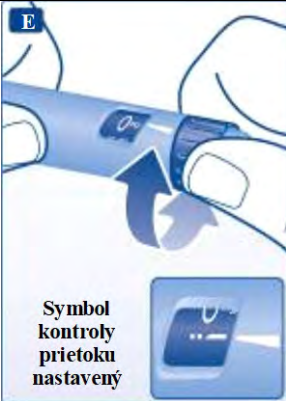
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD NA POUŽITIE PERA VICTOZA Pred použitím pera si pozorne prečítajte tento návod. Toto pero sa dodáva s 18 mg liraglutidu. Môžete si nastaviť dávky 0,6 mg, 1,2 mg a 1,8 mg. Toto pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami NovoFine alebo NovoTwist s dĺžkou do 8 mm a hrúbkou do 32G (0,25/0,23 mm).	Ihla (vzor) Vonkajší kryt ihly Vnútorný kryt ihly Ihla Papierový štítok 
Pero Victoza 	
Príprava pera Skontrolujte názov a farbu obalu pera, aby ste sa uistili, že obsahuje liraglutid. Použitie nesprávneho lieku, môže spôsobiť vážne poškodenie zdravia. Stiahnite kryt pera.	
Odtrhnite papierový štítok z novej jednorazovej ihly. Naskrutkujte ihlu rovno a pevne na pero.	
Stiahnite vonkajší kryt ihly a odložte si ho na neskôr.	
Stiahnite vnútorný kryt ihly a odhod'te ho.	
⚠ Vždy použite novú ihlu na každé podanie injekcie. To znižuje riziko kontaminácie, infekcie, vytekania liraglutidu, upchávania injekčných ihli a nepresného dávkovania. ⚠ Dávajte pozor, aby ste ihlu neohli, alebo nepoškodili. ⚠ Nikdy sa nepokúšajte dať naspäť vnútorný kryt ihly po tom, ako ste ho odstránili z ihly. Môžete sa pichnúť ihlou.	
Starostlivosť o pero - Nepokúšajte sa pero opravovať, ani rozoberať. - Chráňte pero pred prachom, špinou a všetkými druhmi kvapalín. - Pero čistite handričkou namočenou v jemnom čistiacom prostriedku. - Nepokúšajte sa ho umývať, namáčať, ani mazať – mohlo by sa tým poškodiť.	
⚠ Dôležité informácie - Nepožičiavajte pero, alebo ihly nikomu inému. - Pero uchovávajte mimo dosahu iných ľudí, zvlášť detí. - Každý deň zmeňte miesto, kde si injekciu podávate, aby ste znížili riziko vzniku hrčiek.	

Pri každom novom pere, skontrolujte prietok Vždy skontrolujte prietok pred podaním prvej injekcie každým novým perom, . Ak pero už používate, chodte na krok H “Nastavenie dávky”. Otáčajte voličom dávky dovtedy, pokým sa symbol kontroly prietoku nezarovná s ukazovateľom.	E  Symbol kontroly prietoku nastavený
Držte pero ihlou smerom nahor. Niekoľkokrát jemne poklepte prstom po náplni. Tým sa prípadné vzduchové bubliny zhromaždia v hornej časti náplne.	F 
Držte ihlu smerom nahor a tlačte dávkovacie tlačidlo dovtedy, kým sa značka 0 mg nezarovná s ukazovateľom. Na hrote ihly sa má objaviť kvapka liraglutidu. Ak sa kvapka neobjaví, opakujte kroky E až G, ešte najviac štyrikrát. Ak sa ani potom neobjaví žiadna kvapka liraglutidu, vymeňte ihlu a opakujte kroky E až G ešte raz. Ak sa ani potom neobjaví kvapka liraglutidu, nepoužite toto pero. To znamená, že pero je pokazené a musíte použiť nové.	G 
⚠ Ak vám pero spadlo na tvrdý povrch, alebo máte podozrenie, že s ním niečo nie je v poriadku, vždy nasadzte novú jednorazovú ihlu a pred podaním injekcie skontrolujte prietok.	
Nastavenie dávky Vždy skontrolujte, či je ukazovateľ zarovnaný so značkou 0 mg. Otáčajte voličom dávky dovtedy, pokým sa potrebná dávka nezarovná s ukazovateľom (0,6 mg, 1,2 mg alebo 1,8 mg). Ak ste omylom nastavili nesprávnu dávku, jednoducho ju zmeňte otočením voliča dávky dozadu alebo dopredu, až kým ukazovateľ neukáže správnu dávku. Dávajte pozor, aby ste počas otáčania voličom dávky dozadu nestlačili dávkovacie tlačidlo, pretože by mohol vytiecť liraglutid. Ak sa volič dávky zastaví ešte pred tým, ako sa potrebná dávka zarovná s ukazovateľom, v pere nie je dostatočné množstvo liraglutidu na celú dávku. V takom prípade môžete: Rozdelenie dávky do dvoch injekcií: Otáčajte voličom dávky v príslušnom smere, kým sa	H  0,6 mg nastavených 1,2 mg nastavených 1,8 mg nastavených

0,6 mg alebo 1,2 mg nezarovná s ukazovateľom. Podajte si túto dávku. Potom pripravte nové pero na injekciu a podajte si zostávajúce množstvo mg potrebné na doplnenie celej dávky. Dávku môžete rozdeliť medzi pero, ktoré používate a nové pero len, ak vás zaškolil, alebo poučil lekár. Použite kalkulačku, aby ste si naplánovali dávky. Ak rozdelíte dávku nesprávne, môžete si podať príliš veľa, alebo príliš málo liraglutidu. Podávanie celej dávky novým perom: Ak sa volič dávky zastaví ešte pred tým, ako sa značka 0,6 mg zarovná s ukazovateľom, pripravte si nové pero a podajte si ním celú dávku.	
⚠ Nepokúšajte sa nastaviť inú dávku ako 0,6 mg, 1,2 mg alebo 1,8 mg. Čísla na displeji musia byť presne zarovnané s ukazovateľom, aby sa zaistilo podávanie správnej dávky. Pri otáčaní volič dávky cvaká. Nepoužívajte tieto cvaknutia na nastavenie dávky. Nepoužívajte stupnicu náplne na meranie množstva liraglutidu určeného na injekciu – to nie je dostatočne presné.	
Injekčné podávanie dávky Zaveďte si ihlu pod kožu použijúc techniku podávania injekcie, ktorú vám ukázal lekár alebo zdravotná sestra. Potom postupujte podľa nasledujúcich pokynov dolu: Tlačte dávkovacie tlačidlo, aby ste si podali injekciu, kým sa značka 0 mg zarovná s ukazovateľom. Dávajte pozor, aby ste sa počas podávania injekcie nedotkli ostatnými prstami displeja, alebo nezatlačili z boku volič dávky. Mohlo by sa tým zablokovat' podávanie injekcie. Dávkovacie tlačidlo držte zatlačené a ihlu nechajte pod kožou najmenej 6 sekúnd. To zabezpečí podávanie celej dávky.	
Vytiahnite ihlu. Potom môžete vidieť na hrote ihly kvapku liraglutidu. Je to normálne a neovplyvní to dávku.	
Zasuňte hrot ihly do vonkajšieho krytu ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly alebo vonkajšieho krytu ihly.	
Keď je ihla zakrytá, opatrne na doraz zatlačte na ňu vonkajší kryt ihly. Potom ihlu odskrutkujte. Opatrne vyhoďte ihlu a nasadte kryt pera naspäť na pero. Keď je pero prázdne, opatrne ho vyhoďte bez nasadenej ihly. Prosím, zlikvidujte pero a ihlu v súlade s národnými požiadavkami.	
⚠ Po každom podávaní injekcie vždy odstráňte ihlu a pero uchovávajte bez nasadenej ihly. ⚠ To znižuje riziko kontaminácie, infekcie, vytekania liraglutidu, upchávania ihliel a nepresného dávkovania.	



Opatrovatelia musia byť pri zaobchádzaní s použitými ihlami veľmi opatrní – aby zabránili poraneniu a prenosu infekcie.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DôVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ)
O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pre liraglutid dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o kožnej amyloidóze z literatúry, spontánnych hlásení vrátane niekoľkých prípadov úzkej časovej súvislosti, pozitívnej biopsie a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi liraglutidom a kožnou amyloidózou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich liraglutid sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre liraglutid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liraglutid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).