

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Victoza 6 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 6 mg liraglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 18 mg liraglutida v 3 ml.

* analog humanega glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 – glucagon-like peptide-1), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz *Saccharomyces cerevisiae*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna, izotonična raztopina s pH 8,15.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Victoza je namenjeno zdravljenju odraslih, mladostnikov in otrok, starih 10 let ali več, z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni vadbi:

- kot monoterapija, kadar metformin ni primeren zaradi intolerance ali kontraindikacij;
- kot dodatek k drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate študij v zvezi s kombinacijami, učinki na urejenost glikemije in srčno-žilne dogodke, ter skupinami bolnikov, ki so jih preučili, glejte poglavja 4.4., 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Da bi izboljšali prenašanje v prebavilih, je začetni odmerek 0,6 mg liraglutida na dan. Po vsaj enem tednu je treba odmerek povečati na 1,2 mg. Nekaterim bolnikom lahko koristi povečanje odmerka z 1,2 mg na 1,8 mg; glede na klinični odziv je mogoče odmerek po vsaj enem tednu zdravljenja povečati na 1,8 mg za dodatno izboljšanje urejenosti glikemije. Ne priporočamo dnevnih odmerkov, ki so večji od 1,8 mg.

Če se zdravilo Victoza uporablja kot dodatek k sulfonilsečnini ali insulinu, pride v poštev zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4). Kombinirano zdravljenje s sulfonilsečnino velja le za odrasle bolnike.

Za prilagoditev odmerka zdravila Victoza ni potrebna samokontrola glukoze v krvi. Samokontrola glukoze v krvi pa je potrebna za prilagajanje odmerka sulfonilsečnine in insulina, zlasti ob začetku zdravljenja z zdravilom Victoza in zmanjšanju odmerka insulina. Priporoča se postopen pristop k zmanjševanju odmerka insulina.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (> 65 let)

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri zdravljenju bolnikov z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z odpovedjo ledvic ni, zato uporaba zdravila Victoza pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri zdravljenju bolnikov z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Zdravljenje z zdravilom Victoza ni priporočljivo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Mladostnikom in otrokom, starim 10 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi. Za otroke, mlajše od 10 let, podatki niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Zdravila Victoza se ne sme aplicirati intravensko ali intramuskularno.

Zdravilo Victoza je treba aplicirati enkrat na dan ob kateri koli uri, ne glede na obroke, injicira pa se lahko subkutano v predel trebuha, stegno ali nadlaket. Mesto in čas injiciranja je mogoče spreminjati brez prilagoditve odmerka. Vendar je priporočljivo zdravilo Victoza injicirati vsak dan ob istem času, ko je to najprimerneje. Mesta injiciranja je treba vedno menjavati, da se zmanjša tveganje za kožno amiloidozo na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Za dodatna navodila glede apliciranja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Liraglutid se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Liraglutid ni nadomestilo za insulin. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, so po hitri ukinitvi ali zmanjšanju odmerka insulina poročali o diabetični ketoacidozi (glejte poglavje 4.2).

Izkušnje pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem razreda IV po razvrstitvi New York Heart Association (NYHA) ni in zato uporaba liraglutida pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Izkušnje pri zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo in diabetično gastroparezo je malo. Uporaba liraglutida pri teh bolnikih ni priporočljiva, saj je povezana s prehodnimi neželenimi učinki na prebavilih, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko.

Aspiracija v povezavi s splošno anestezijo ali globoko sedacijo

Pri bolnikih, ki so prejeli agoniste receptorja GLP-1, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji ali globoki sedaciji, so poročali o primerih pljučne aspiracije. Zato je treba pred izvajanjem postopkov s splošno anestezijo ali globoko sedacijo upoštevati povečano tveganje za ostanke želodčne vsebine zaradi zapoznelega praznjenja želodca (glejte poglavje 4.8).

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je bil opažen pri uporabi agonistov receptorjev GLP-1. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z liraglutidom prekiniti. Če se akutni pankreatitis potrdi, se zdravljenja z liraglutidom ne sme več uvesti (glejte poglavji 4.8 in 5.1)..

Bolezen ščitnice

V kliničnih preskušanjih so bili opisani ščitnični neželeni učinki, kot je golša, in to zlasti pri bolnikih z obstoječo boleznijo ščitnice. Liraglutid je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Hipoglikemija

Bolniki, ki dobivajo liraglutid skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom, imajo lahko večje tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8). Tveganje za hipoglikemijo je mogoče zmanjšati z zmanjšanjem odmerka sulfonilsečnine ali insulina.

Dehidracija

Znaki in simptomi dehidracije, vključno z okvaro ledvic in akutno odpovedjo ledvic, so bili opisani pri bolnikih, ki se zdravijo z liraglutidom. Bolnike, ki se zdravijo z liraglutidom, je treba seznaniti z možnimi tveganji dehidracije, povezane z neželenimi učinki na prebavilih, in s previdnostnimi ukrepi za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Pomožne snovi

Zdravilo Victoza vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V poskusih *in vitro* je bila ugotovljena zelo majhna možnost medsebojnega farmakokinetičnega delovanja liraglutida in drugih učinkovin, ki bi bilo povezano s citokromom P450 ali vezavo na beljakovine v plazmi.

Rahla zakasnitev pri praznjenju želodca pri zdravljenju z liraglutidom lahko vpliva na absorpcijo sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Študije medsebojnega delovanja niso pokazale klinično pomembne zakasnitve absorpcije, torej prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z liraglutidom, se je vsaj enkrat pojavila huda driska. Driska lahko prav tako vpliva na absorpcijo peroralnih zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Študija medsebojnega delovanja ni bila izvedena. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja liraglutida in učinkovin s slabo topnostjo in ozkim terapevtskim indeksom, kot je na primer varfarin, ni mogoče izključiti. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske derivate, na začetku zdravljenja z liraglutidom priporočamo pogostejši nadzor mednarodnega normaliziranega razmerja (INR - International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti paracetamolu po enkratnem odmerku 1.000 mg paracetamola. Največja koncentracija paracetamola (C_{max}) se je zmanjšala za 31 %, mediani čas do največje koncentracije (t_{max}) pa se je podaljšal za največ 15 min. Prilagoditev odmerka sočasno uporabljenega paracetamola ni potrebna.

Atorvastatin

Liraglutid po enkratnem odmerku 40 mg atorvastatina ni spremenil celotne izpostavljenosti atorvastatinu v meri, ki bi bila klinično pomembna. Zato prilagoditev odmerka atorvastatina pri hkratni uporabi liraglutida ni potrebna. Pri zdravljenju z liraglutidom se je največja koncentracija atorvastatina (C_{max}) zmanjšala za 38 %, mediani čas do največje koncentracije (t_{max}) pa se je podaljšal z 1 na 3 ure.

Griseofulvin

Liraglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti griseofulvinu po enkratnem odmerku 500 mg griseofulvina. Največja koncentracija griseofulvina (C_{max}) se je povečala za 37 %, medtem ko se mediani čas do največje koncentracije (t_{max}) ni spremenil. Prilagoditev odmerka griseofulvina in drugih učinkovin z majhno topnostjo in veliko prepustnostjo ni potrebna.

Digoksin

Enkratni odmerek 1 mg digoksina skupaj z liraglutidom je zmanjšal AUC digoksina za 16 % ter C_{max} za 31 %. Mediani čas do največje koncentracije digoksina (t_{max}) se je pri hkratnem zdravljenju z liraglutidom podaljšal z 1 na 1,5 ure. Prilagoditev odmerka digoksina na podlagi teh rezultatov ni potrebna.

Lizinopril

Enkratni odmerek 20 mg lizinopрила skupaj z liraglutidom je zmanjšal AUC lizinopрила za 15 % ter C_{max} za 27 %. Mediani čas do največje koncentracije lizinopрила (t_{max}) se je pri hkratnem zdravljenju z liraglutidom podaljšal s 6 na 8 ur. Prilagoditev odmerka lizinopрила na podlagi teh rezultatov ni potrebna.

Peroralni kontraceptivi

Po enkratnem odmerku peroralnega kontraceptiva je liraglutid zmanjšal največjo koncentracijo (C_{max}) etinilestradiola za 12 % in levonorgestrela za 13 %. Čas do največje koncentracije (t_{max}) se je pri sočasnem zdravljenju z liraglutidom pri obeh učinkovinah podaljšal za 1,5 ure. Klinično pomembnega vpliva na celotno izpostavljenost etinilestradiolu ali levonorgestrelu ni bilo. Zato ni verjetno, da bi sočasno zdravljenje z liraglutidom vplivalo na kontracepcijski učinek.

Insulin

Med liraglutidom in insulinom detemir niso opazili medsebojnih farmakokinetičnih ali farmakodinamskih interakcij, če je bil insulin detemir pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 uporabljen v enkratnem odmerku 0,5 e./kg skupaj z 1,8 mg liraglutida v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi liraglutida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3) Možno tveganje za ljudi ni znano.

Liraglutida se ne sme uporabljati med nosečnostjo; namesto tega se uporablja insulin. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, prekinite zdravljenje z zdravilom Victoza.

Dojenje

Ni znano, ali se liraglutid izloča v človeško mleko. Študije na živalih so pokazale majhno prehajanje liraglutida in njegovih presnovkov s podobno zgradbo v mleko. Neklinične študije na dojenih podganjih mladičih so pokazale z zdravljenjem povezano zmanjšanje neonatalne rasti (glejte poglavje 5.3). Zaradi pomanjkanja izkušenj se zdravila Victoza ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Razen rahlega zmanjšanja števila živih ugnезdenj študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Victoza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo previdnostne ukrepe in se tako izognejo hipoglikemiji med vožnjo in upravljanjem strojev, predvsem kadar uporabljajo zdravilo Victoza skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V petih obsežnih in dolgotrajnih kliničnih preskušanjih faze 3a so več kot 2.500 odraslih bolnikov zdravili samo z zdravilom Victoza ali skupaj z metforminom, sulfonilsečnino (z ali brez metformina) ali metforminom in rosiglitazonom.

Najpogostejše opisani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bile prebavne motnje. Zelo pogosti sta bili navzea in driska, pogosti pa bruhanje, zaprtost, bolečine v trebuhu in dispepsija. Na začetku zdravljenja so lahko ti neželeni učinki na prebavilih pogostejši. Ponavadi se med nadaljevanjem zdravljenja po nekaj dneh ali tednih zmanjšajo. Pogosta sta bila tudi glavobol in nazofaringitis. Pogosta je bila tudi hipoglikemija, pri bolnikih, ki so prejeli liraglutid skupaj s sulfonilsečnino, pa je bila zelo pogosta. Huda hipoglikemija je bila opisana predvsem pri bolnikih, ki so hkrati prejeli sulfonilsečnino.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 je prikazan seznam neželenih učinkov, ki so bili ugotovljeni v dolgotrajnih kontroliranih preskušanjih faze 3a, preskušanju LEADER (dolgotrajno preskušanje o srčno-žilnih izidih) in tistih, ki so bili spontano poročani po začetku trženja. Za vse dogodke so pogostnosti izračunane glede na njihovo pojavnost v kliničnih preskušanjih faze 3a. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki iz dolgotrajnih kontroliranih preskušanj faze 3a, dolgotrajnega preskušanja o srčno-žilnih izidih (LEADER) in neželeni učinki, spontano poročani po začetku trženja

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		nazofaringitis, bronhitis				
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija		
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija, anoreksija, zmanjšan apetit	dehidracija			
Bolezni živčevja		glavobol, omočica	disgevizija			
Srčne bolezni		zvišanje frekvenca srčnega utripa				
Bolezni prebavil	navzea, driska	bruhanje, dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, zaprtje, gastritis, napenjanje, napihnjenost trebuha, gastroezofagealna refluksna bolezen, neprijeten občutek v trebuhu, zobobol	zakasnelo praznjenje želodca	črevesna zapora	pankreatitis (vključno z nekrotizirajočim pankreatitisom)	
Bolezni jeter,			holelitiaza, holecistitis			

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
žolčnika in žolčevodov						
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	urtikarija, pruritus			kožna amiloidoza
Bolezni sečil			okvara ledvic, akutna odpoved ledvic			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, reakcije na mestu injiciranja	splošno slabo počutje			
Preiskave		povečana koncentracija lipaze*, povečana koncentracija amilaze*				

* Podatki iz tistih kliničnih preskušanj faze 3b in 4, kjer so spremljali koncentracijo encimov.

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnem preskušanju monoterapije z liraglutidom je bil delež hipoglikemij manjši med bolniki, ki so dobivali liraglutid, kot med bolniki, ki so dobivali primerjalno zdravilo (glimepirid). Najpogosteje opisani neželeni učinki so bile bolezni prebavil, infekcijske in parazitske bolezni.

Hipoglikemija

Večina potrjenih hipoglikemij v kliničnih preskušanjih je bila blagih. V preskušanju monoterapije z liraglutidom ni bilo opisanih primerov hude hipoglikemije. Huda hipoglikemija se lahko pojavi občasno, opisana je bila predvsem pri bolnikih, ki so hkrati z liraglutidom prejeli sulfonilsečnino (0,02 primera/bolnik-let). Zelo malo takšnih primerov (0,001 primerov/bolnik-let) je bilo zabeleženih med uporabo liraglutida skupaj z nesulfonilsečninskimi peroralnimi antidiabetiki. Pri uporabi bazalnega insulina v kombinaciji z liraglutidom je tveganje za hipoglikemijo majhno (1,0 dogodka na bolnik let, glejte poglavje 5.1). V preskušanju LEADER so o primerih hude hipoglikemije po uporabi liraglutida poročali pri manjšem deležu bolnikov kot pri placebu (1,0 napram 1,5 primera na 100 bolnik-let; ocenjeno razmerje pojavnosti 0,69 [0,51 do 0,93]) (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki so bili na začetku in še najmanj 26 tednov zdravljeni s pripravljeno mešanico insulina, je bil delež hude hipoglikemije pri tistih, ki so prejeli liraglutid, kot tudi tistih, ki so prejeli placebo, 2,2 primera na 100 bolnik-let.

Neželeni učinki na prebavilih

Pri uporabi liraglutida skupaj z metforminom se je pri 20,7 % bolnikov vsaj enkrat pojavila navzea in pri 12,6 % bolnikov vsaj enkrat driska. Pri uporabi liraglutida skupaj s sulfonilsečnino se je pri 9,1 % bolnikov vsaj enkrat pojavila navzea in pri 7,9 % bolnikov vsaj enkrat driska. V večini primerov so bili ti neželeni učinki blagi do zmerni, pojavili pa so se odvisno od odmerka. Med nadaljnjim zdravljenjem se je pri večini bolnikov, pri katerih se je na začetku pojavila navzea, pogostnost in izrazitost teh težav zmanjšala.

Bolniki, starejši od 70 let, imajo lahko med zdravljenjem z liraglutidom več neželenih učinkov na prebavilih. Bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 60-90 ml/min oz. 30-59 ml/min) imajo lahko med zdravljenjem z liraglutidom več neželenih učinkov na prebavilih.

Holelitiaza in holecistitis

Med dolgotrajnimi, kontroliranimi kliničnimi preskušanji z liraglutidom faze 3a so poročali o nekaj primerih holelitiaze (0,4 %) in holecistitisa (0,1 %). V preskušanju LEADER je bila pogostnost

holelitiaze in holecistitisa 1,5 % oziroma 1,1 % pri liraglutidu in 1,1 % oziroma 0,7 % pri placebo (glejte poglavje 5.1).

Kožna amiloidoza

Na mestu injiciranja se lahko pojavi kožna amiloidoza (glejte poglavje 4.2).

Prekinitev zdravljenja

V dolgotrajnih kontroliranih preskušanjih (26 tednov ali dlje) je bilo zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinjeno pri 7,8 % bolnikov, ki so se zdravili z liraglutidom, in pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli primerjalno zdravilo. Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih je bilo zdravljenje z liraglutidom prekinjeno, sta bila navzea (2,8 % bolnikov) in bruhanje (1,5 %).

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri približno 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Victoza v dolgotrajnih kontroliranih preskušanjih (26 tednov ali dlje). Te reakcije so bile po navadi blage.

Pankreatitis

V dolgotrajnih, kontroliranih kliničnih preskušanjih faze 3a zdravila Victoza je bilo opisanih le nekaj primerov akutnega pankreatitisa (manj kot 0,2 %). O primerih pankreatitisa so poročali tudi po prihodu zdravila na trg. V preskušanju LEADER je bila pogostnost s presojo potrjenega akutnega pankreatitisa 0,4 % pri liraglutidu in 0,5 % pri placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Alergijske reakcije

Po prihodu zdravila Victoza na trg so poročali o alergijskih reakcijah, vključno z urtikarijo, izpuščajem in pruritusom.

Prav tako so po prihodu zdravila Victoza na trg v nekaj primerih poročali o anafilaktični reakciji, ki so jo poleg zgoraj naštetih simptomov spremljali še simptomi, kot so hipertenzija, palpitacije, dispneja in edemi. Pri vseh dolgotrajnih kliničnih preskušanjih zdravila Victoza je bilo opisanih nekaj primerov (0,05 %) angioedema.

Pediatrična populacija

Na splošno so bile pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri mladostnikih in otrocih, starih 10 let ali več, podobne kot v odrasli populaciji. Delež potrjenih hipoglikemij je bil z liraglutidom večji (0,58 dogodka/bolnik-leto) kot s placebom (0,29 dogodka/bolnik-leto). Pri bolnikih, ki so bili pred potrjeno hipoglikemijo zdravljeni z insulinom, je bil delež z liraglutidom večji (1,82 dogodka/bolnik-leto) kot s placebom (0,91 dogodka/bolnik-leto). V terapevtski skupini z liraglutidom ni prišlo do pojava hudih hipoglikemij.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg so poročali o prevelikih odmerjanjih zdravila, vse do 40-kratnega (72 mg) največjega priporočenega vzdrževalnega odmerka. Med dogodki, o katerih so poročali, so bili huda navzea, bruhanje, driska in huda hipoglikemija.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti ustrezno podporno zdravljenje glede na bolnikove klinične znake in simptome. Bolnike je treba opazovati glede kliničnih znakov dehidracije in jim kontrolirati krvni sladkor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Oznaka ATC: A10BJ02.

Mehanizem delovanja

Liraglutid je analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) s 97 % sekvenčno homologijo s človeškim GLP-1, ki se veže na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. Receptor za GLP-1 je tarča naravnega GLP-1: to je endogen inkretinski hormon, ki od glukoze odvisno poveča izločanje insulina iz celic beta trebušne slinavke. Za razliko od naravnega GLP-1 ima liraglutid v človeškem telesu farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, ki omogočajo njegovo uporabo enkrat na dan. Podaljšano delovanje zdravila po subkutani aplikaciji temelji na treh mehanizmih: samozdruževanju, ki upočasni absorpcijo, vezavi na albumin ter večji stabilnosti proti delovanju dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) in nevtralne endopeptidaze, kar povzroči dolg razpolovni čas v plazmi.

Liraglutid deluje s specifičnim učinkom na receptorje GLP-1 in tako povzroči porast cikličnega adenozin monofosfata (cAMP). Liraglutid spodbudi izločanje insulina odvisno od koncentracije glukoze. Hkrati liraglutid zmanjšuje neprimerno veliko izločanje glukagona, prav tako odvisno od koncentracije glukoze. Ko je torej koncentracija glukoze v krvi velika, se izločanje insulina poveča, izločanje glukagona pa zmanjša. Nasprotno med hipoglikemijo liraglutid zmanjša izločanje insulina, ne zmanjša pa izločanja glukagona. Mehanizem zniževanja glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca. Liraglutid zmanjšuje telesno maso in maso telesnega maščevja prek mehanizmov, med katerimi sta zmanjšanje občutka lakote in zmanjšanje vnosa hrane.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita in vnosa hrane, vendar pa natančen mehanizem delovanja ni v celoti znan. V študijah na živalih je liraglutid po perifernem odmerjanju prešel v dele možganov, ki so vključeni v uravnavanje apetita, kjer je liraglutid prek specifične aktivacije GLP-1R zvišal ključne signale za sitost in zmanjšal ključne signale za lakoto, kar je posledično vodilo v zmanjšanje telesne mase.

Receptorji GLP-1 so izraženi tudi na določenih mestih v srcu, ožilju, imunskem sistemu in ledvicah. V modelih ateroskleroze pri miših je liraglutid preprečil napredovanje plaka v aorti in zmanjšal vnetje v plaku. Poleg tega je imel liraglutid tudi ugoden vpliv na lipide v plazmi. Liraglutid ni zmanjšal velikosti že nastalega plaka.

Farmakodinamični učinki

Liraglutid deluje 24 ur in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 izboljša uravnavanje glikemije z znižanjem koncentracije glukoze v krvi na tešče in postprandialno.

Klinična učinkovitost in varnost

Tako izboljšanje uravnavanja glikemije kot zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov sta bistvena dela zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Opravljenih je bilo pet dvojno slepih, randomiziranih in kontroliranih kliničnih preskušanj faze 3a pri odraslih, v katerih so ocenjevali vpliv liraglutida na uravnavanje glikemije (preglednica 2). Pri zdravljenju z liraglutidom so v primerjavi s placebom ugotovili klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje vrednosti glikiranega hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) ter koncentracije glukoze v plazmi na tešče in postprandialno.

V teh preskušanjih je bilo zdravljenju izpostavljenih 3.978 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (2.501 se jih je zdravilo z liraglutidom), od tega 53,7 % moških in 46,3 % žensk. 797 bolnikov (508 se jih je zdravilo z liraglutidom) je bilo starih 65 let ali več, 113 bolnikov (66 se jih je zdravilo z liraglutidom) pa je bilo starih 75 let ali več.

Z liraglutidom so opravili dodatna štiri slepa, randomizirana, kontrolirana klinična preskušanja s skupno 1.901 bolnikom (v posameznih preskušanjih je bilo vključenih 464, 658, 323 oz. 177 bolnikov) in eno dvojno slepo, randomizirano, kontrolirano klinično preskušanje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (vključenih 279 bolnikov).

Obsežno preskušanje o srčno-žilnih izidih (preskušanje LEADER) je bilo prav tako izvedeno z liraglutidom pri 9.340 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

- Uravnavanje glikemije

Monoterapija

52-tedensko zdravljenje z liraglutidom v monoterapiji je povzročilo statistično pomembno in trajno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi z glimepiridom v odmerku 8 mg (-0,84 % pri odmerku 1,2 mg in -1,14 % pri odmerku 1,8 mg v primerjavi z -0,51 % pri primerjalnem zdravilu) pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z dieto in telesno vadbo ali s peroralnim antidiabetikom v monoterapiji z ne več kot polovico največjega odmerka (preglednica 2).

Kombinacija s peroralnimi antidiabetiki

26-tedensko kombinirano zdravljenje z liraglutidom in metforminom, glimepiridom ali metforminom in rosiglitazonom ali zaviralcem SGLT2 ± metformin je povzročilo statistično značilno in trajno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 2).

Preglednica 2 Monoterapija z liraglutidom v kliničnih preskušanjih 3. faze (52 tednov) in kombinirano zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki (26 tednov)

	N	Povprečna vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Povprečna sprememba HbA _{1c} od izhodišča (%)	Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA _{1c} < 7 %	Povprečna telesna masa v izhodišču (kg)	Povprečna sprememba telesne mase od izhodišča (kg)
Monoterapija						
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/dan	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12
Dodatek k zdravljenju z metforminom (2.000 mg/dan)						
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/dan	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
Dodatek k zdravljenju z glimepiridom (4 mg/dan)						
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
rosiglitazon 4 mg/dan	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
Dodatek k zdravljenju z metforminom (2.000 mg/dan) + rosiglitazonom (4 mg dvakrat na dan)						
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
Dodatek k zdravljenju z metforminom (2.000 mg/dan) + glimepiridom (4 mg/dan)						
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
insulin glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62

	N	Povprečna vrednost HbA _{1c} v izhodišču (%)	Povprečna sprememba HbA _{1c} od izhodišča (%)	Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA _{1c} < 7 %	Povprečna telesna masa v izhodišču (kg)	Povprečna sprememba telesne mase od izhodišča (kg)
Dodatek k zdravljenju z zaviralcem SGLT2⁵ ± metformin (≥ 1.500 mg/dan)						
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

*Superiornost (p<0,01) v primerjavi z aktivnim primerjalnim zdravilom; **Superiornost (p<0,0001) v primerjavi z aktivnim primerjalnim zdravilom; ***Superiornost (p<0,001) v primerjavi z aktivnim primerjalnim zdravilom;

[†]Neinferiornost (p<0,0001) v primerjavi z aktivnim primerjalnim zdravilom

¹vsi bolniki; ²bolniki, ki so se predhodno zdravili s peroralnimi antidiabetiki; ³bolniki, ki so se predhodno zdravili z dieto

⁵Zdravilo Victoza so kot dodatek k zaviralcu SGLT2 raziskali pri vseh odobrenih odmerkih zaviralca SGLT2.

⁴Odmerek insulina glargin je bil znan (odprta študija), odmerjanje pa je potekalo v skladu s smernicami za prilagajanje odmerka insulina glargin. Odmerek insulina glargin je prilagajal bolnik po navodilih raziskovalca.

Smernice za prilagajanje odmerka insulina glargin

Samoizmerjena glukoza v plazmi na tešče	Povečanje odmerka insulina glargin (i.e.)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) cilj	brez prilagoditve
> 5,5 in < 6,7 mmol/l (> 100 in < 120 mg/dl)	0–2 i.e. ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 i.e.

^aGlede na individualizirana raziskovalčeva priporočila na prejšnjem pregledu, npr. odvisno od tega, ali je bolnik imel hipoglikemijo.

Kombinacija z insulinom

V 104-tedenskem kliničnem preskušanju je 57 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z insulinom degludek v kombinaciji z metforminom doseglo ciljno vrednost HbA_{1c} < 7 %. Preostali bolniki so ostali v 26-tedenskem odprtem preskušanju in so bili randomizirani na dodatek liraglutida ali dodatek enega odmerka insulina aspart (ob največjem obroku). Da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, so v skupini z insulinom degludek + liraglutidom odmerki insulina zmanjšali za 20 %. Dodatek liraglutida je bil povezan s statistično pomembno večjim zmanjšanjem vrednosti HbA_{1c} (-0,73 % pri liraglutidu v primerjavi z -0,40 % pri primerjalnem zdravilu) in telesne mase (-3,03 v primerjavi z 0,72 kg). Pri dodatku liraglutida je bil delež hipoglikemičnih epizod (na bolnik-let izpostavljenosti) statistično pomembno manjši kot pri dodatku enega odmerka insulina aspart (1,0 v primerjavi z 8,15; razmerje: 0,13; 95 % IZ: 0,08 do 0,21).

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju se je po dodatku insulina detemir k liraglutidu v odmerku 1,8 mg in metforminu pri bolnikih, ki pri zdravljenju samo z liraglutidom in metforminom niso dosegli glikemičnih ciljnih vrednosti, vrednost HbA_{1c} od izhodišča zmanjšala za 0,54 % v primerjavi z 0,20 % v kontrolni skupini, ki se je zdravila z liraglutidom v odmerku 1,8 mg in metforminom. Izguba telesne mase se je ohranila. Ugotovili so manjše povečanje deleža blagih hipoglikemičnih epizod (0,23 v primerjavi z 0,03 dogodka na bolnik-let).

V preskušanju LEADER (glejte podpoglavje Vrednotenje srčno-žilnega sistema) je 873 bolnikov od začetka in še najmanj naslednjih 26 tednov prejelo pripravljeno mešanico insulina (s peroralnim/i antidiabetikom/i ali brez). V izhodišču je bila povprečna vrednost HbA_{1c} 8,7 % pri liraglutidu in placebo. V 26. tednu je bila ocenjena povprečna sprememba vrednosti HbA_{1c} -1,4 % pri liraglutidu in -0,5 % pri placebo z ocenjeno razliko med zdravljenji -0,9 [-1,00; -0,70]_{95 % IZ}. Varnostni profil kombinacije liraglutida in pripravljene mešanice insulina je bil v celoti primerljiv z varnostnim profilom kombinacije placeba in pripravljene mešanice insulina (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

V dvojno slepem preskušanju, ki je primerjalo učinkovitost in varnost liraglutida v odmerku 1,8 mg in placebo kot dodatka insulinu in/ali peroralnim antidiabetikom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic, je bil liraglutid v primerjavi s placebom značilno boljši pri znižanju HbA_{1c} po 26 tednih (-1,05 % v primerjavi z -0,38 %). Z liraglutidom je v primerjavi s placebom značilno več

bolnikov doseglo znižanje HbA_{1c} pod 7 % (52,8 % v primerjavi z 19,5 %). V obeh skupinah so ugotovili zmanjšanje telesne mase; -2,4 kg z liraglutidom in -1,09 kg s placebom. Tveganje za hipoglikemije je bilo med obema skupinama bolnikov primerljivo. Varnostni profil liraglutida je bil na splošno podoben kot pri drugih študijah z liraglutidom.

- Delež bolnikov, pri katerih se je vrednost HbA_{1c} zmanjšala
Pri uporabi liraglutida samega je bil delež bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli vrednost HbA_{1c} ≤ 6,5 %, statistično značilno večji, kot pri bolnikih, ki so prejeli glimepirid (37,6 % pri odmerku 1,8 mg in 28,0 % pri odmerku 1,2 mg v primerjavi s 16,2 % pri primerjalnem zdravilu).

Vrednost HbA_{1c} ≤ 6,5 % je po 26 tednih dosegel značilno večji delež bolnikov, ki so skupaj z metforminom, glimepiridom, metforminom in rosiglitazonom ali zaviralcem SGLT2 ± metformin dobivali liraglutid, kot tistih, ki so dobivali le te učinkovine brez liraglutida.

- Koncentracija glukoze v plazmi na tešče
Zdravljenje z liraglutidom samim in skupaj z enim ali dvema peroralnima antidiabetikoma je zmanjšalo koncentracijo glukoze v plazmi na tešče za 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Do tega znižanja je prišlo v prvih dveh tednih zdravljenja.
- Postprandialna koncentracija glukoze
Liraglutid je zmanjšal postprandialno koncentracijo glukoze po vseh treh dnevnih obrokih za 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).
- Delovanje celic beta
Klinična preskušanja liraglutida kažejo izboljšanje delovanja celic beta. To je bilo ugotovljeno na podlagi meril, kakršni sta na primer ocena delovanja celic beta s homeostatskim modelom (HOMA-B) in razmerje med proinsulinom in insulinom. Po 52 tednih zdravljenja z liraglutidom so pri skupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (n = 29) ugotovili izboljšano prvo in drugo stopnjo izločanja insulina.
- Telesna masa
Zdravljenje z liraglutidom skupaj z metforminom, metforminom in glimepiridom, metforminom in rosiglitazonom ali zaviralcem SGLT2 ± metformin je bilo povezano s stalnim zmanjševanjem telesne mase od 0,86 do 2,62 kg v primerjavi s placebom.

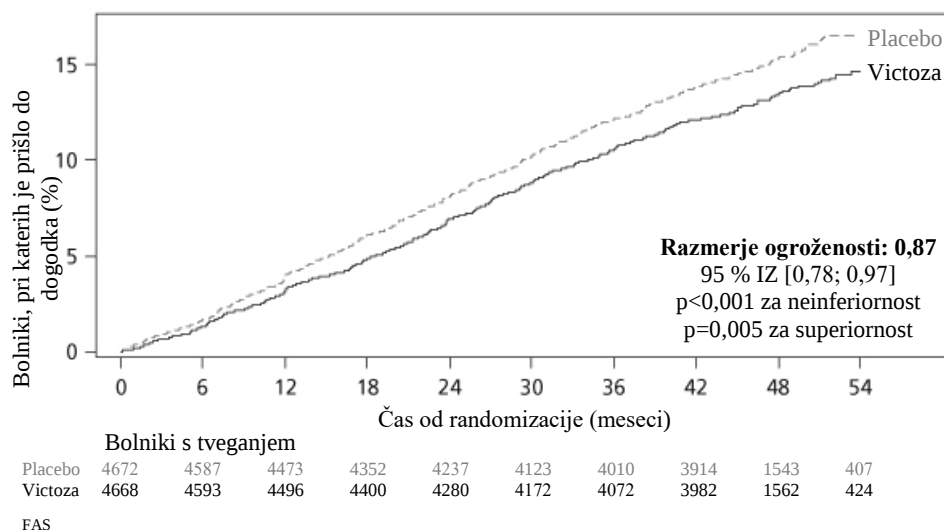
Večje zmanjšanje telesne mase so opazili pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno večji indeks telesne mase (ITM).

- Vrednotenje srčno-žilnega sistema
Post hoc analiza pomembnih srčno-žilnih resnih neželenih dogodkov (smrt zaradi srčno-žilnih zapletov, miokardni infarkt, možganska kap) iz vseh srednje- in dolgoročnih preskušanj faze 2 in 3, ki so trajala od 26 do 100 tednov in so zajemala skupno 5.607 bolnikov (3.651 izpostavljenih liraglutidu) pri liraglutidu ni pokazala povečanega tveganja za srčno-žilne dogodke (incidenčni delež 0,75 (95 % IZ: 0,35 do 1,63)) v primerjavi z vsemi primerjalnimi učinkovinami..

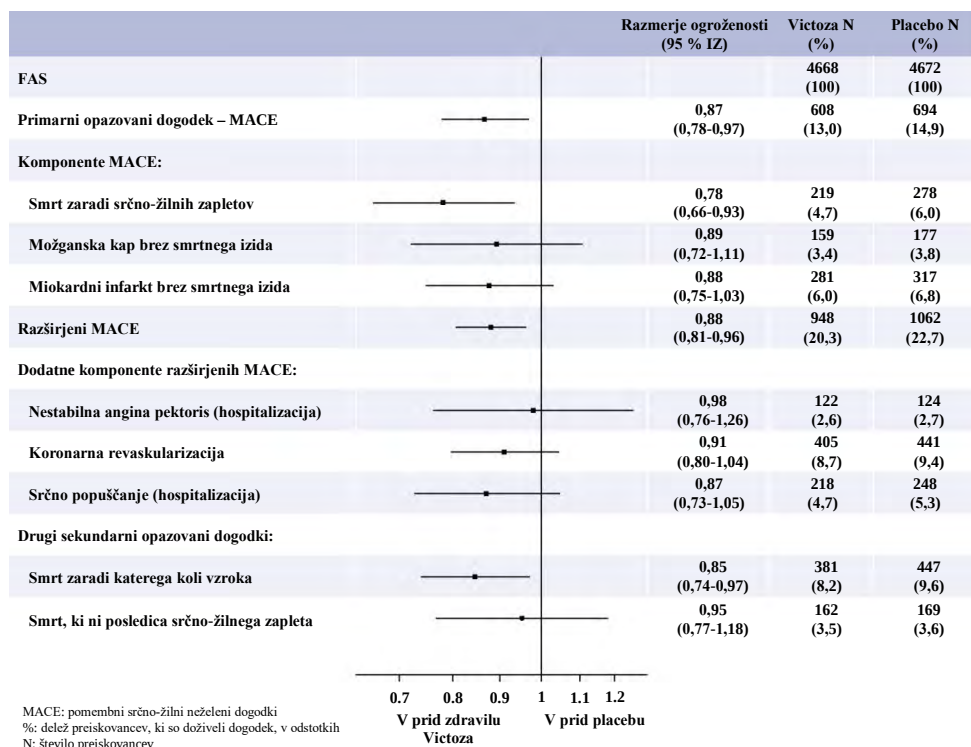
Preskušanje LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) je bilo multicentrično, s placebom nadzorovano, dvojno slepo klinično preskušanje. 9.340 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino z liraglutidom (4.668) ali placebom (4.672), ki so ju prejeli poleg standardne oskrbe za HbA_{1c} in dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke. Primarni izid oz. vitalni status na koncu preskušanja je bil na voljo za 99,7 % preiskovancev, ki so prejeli liraglutid in 99,6 % preiskovancev, ki so prejeli placebo. Opazovanje je trajalo najmanj 3,5 leta in do največ 5 let. Populacija v študiji je vključevala bolnike ≥ 65 let (n = 4.329) in ≥ 75 let (n = 836) ter bolnike z blago (n = 3.907), zmerno (n = 1.934) ali hudo (n = 224) okvaro ledvic. Povprečna starost je bila 64 let in povprečni ITM je bil 32,5 kg/m². Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 12,8 let.

Primarni opazovani dogodek je bil čas od randomizacije do prvega pojava katerega od pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)): smrt zaradi srčno-žilnih zapletov, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida. Liraglutid je bil superioren pri preprečevanju pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov v primerjavi s placebom (slika 1). Ocenjeno razmerje ogroženosti je bilo dosledno manjše od 1 za vse 3 komponente pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov.

Liraglutid je pomembno zmanjšal tudi tveganje za razširjene pomembne srčno-žilne neželene dogodke (primarni pomembni srčno-žilni neželeni dogodki, nestabilna angina pectoris, zaradi katere je potrebna hospitalizacija, koronarna revaskularizacija ali hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja) ter druge sekundarne opazovane dogodke (slika 2).



Slika 1: Kaplan Meier-jeva krivulja časa do prvega pojava pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov - analiza podatkov celotne populacije (FAS (Full Analysis Set) Population)



Slika 2: Drevesni diagram (>forest plot<) analize posameznih vrst srčno-žilnih dogodkov – analiza podatkov celotne populacije (FAS population)

Pri liraglutidu je bilo opaženo pomembno in konstantno znižanje HbA_{1c} od izhodišča do 36. meseca v primerjavi s placebom, poleg standardne oskrbe (1,16 % napram -0,77 %; ocenjena razlika med zdravljenji -0,40 % [-0,45; -0,34]). Potreba po stopnjevanju zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki v izhodišču še niso bili zdravljeni z insulinom, je bila pri liraglutidu zmanjšana do 48 % v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Krvni tlak in srčni utrip**

V času trajanja preskušanj faze 3a je liraglutid znižal sistolični krvni tlak v povprečju za 2,3 do 6,7 mm Hg v primerjavi z izhodiščem in za 1,9 do 4,5 mm Hg v primerjavi z aktivno primerjalno učinkovino.

V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih, vključno s preskušanjem LEADER, je bilo opaženo povprečno povečanje srčnega utripa za 2 do 3 utripe na minuto v primerjavi z izhodiščem. V preskušanju LEADER niso opazili nobenega dolgotrajnega kliničnega vpliva povečanega srčnega utripa na tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov.

- **Vrednotenje mikrovaskularnih dogodkov**

V preskušanju LEADER so mikrovaskularni dogodki obsegali nefropatijo in retinopatijo. Pri analizi časa do prvega mikrovaskularnega dogodka je bilo razmerje ogroženosti 0,84 [0,73, 0,97] za liraglutid v primerjavi s placebom. Razmerje ogroženosti za liraglutid v primerjavi s placebom je bilo 0,78 [0,67, 0,92] pri času do prvega dogodka nefropatije in 1,15 [0,87, 1,52] pri času do prvega dogodka retinopatije.

- **Imunogenost**

Glede na morebitne imunogene lastnosti zdravil, v katerih so beljakovine ali peptidi, se lahko po zdravljenju z liraglutidom pri bolnikih razvijejo protitelesa proti liraglutidu. V povprečju so se protitelesa razvila pri 8,6 % bolnikov. Nastajanje protiteles ni bilo povezano z zmanjšanjem učinkovitosti liraglutida.

Pediatrična populacija

Izvedli so dvojno slepo študijo za primerjavo učinkovitosti in varnosti 1,8 mg zdravila Victoza v primerjavi s placebom kot dodatka metforminu ± insulinu pri mladostnikih in otrocih, starih 10 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2; v tej študiji je bilo zdravilo Victoza po 26 tednih superiorno placebo, kar zadeva znižanje HbA_{1c} (-1,06 [-1,65, 0,46]). Razlika v vrednosti HbA_{1c} med zdravljenjema je bila po dodatnih 26 tednih odprtega podaljšanja 1,3 %; to potrjuje trajno urejenost glikemije z zdravilom Victoza.

Učinkovitost in varnostne značilnosti zdravila Victoza so bile primerljive tistim, ki so jih ugotovili v populaciji odraslih, zdravljenih z zdravilom Victoza. Na podlagi ustrezne glikemične urejenosti oziroma prenašanja je 30 % preiskovancev v preskušanju ostalo na odmerku 0,6 mg, 17 % so odmerek povečali na 1,2 mg in 53 % na 1,8 mg.

Drugi klinični podatki

V odprtem preskušanju, ki je primerjalo učinkovitost in varnost liraglutida (1,2 mg in 1,8 mg) in sitagliptina (zaviralca DPP-4, odmerek 100 mg) pri bolnikih, nezadostno urejenih z metforminom (srednji HbA_{1c} 8,5 %), je bil liraglutid v obeh odmerkih statistično superioren v primerjavi s sitagliptinom, kar zadeva znižanje HbA_{1c} po 26 tednih (-1,24 %, -1,50 % v prim. z -0,90 %, $p < 0,0001$). Bolnikom, ki so prejeli liraglutid, se je telesna masa značilno bolj znižala kot bolnikom, ki so prejeli sitagliptin (-2,9 kg in -3,4 kg v prim. z -1,0 kg, $p < 0,0001$). Prehodna navzea se je pojavila pri večjem deležu bolnikov, zdravljenih z liraglutidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s sitagliptinom (20,8 % in 27,1 % pri liraglutidu v prim. z 4,6 % pri sitagliptinu). Znižanje HbA_{1c} in superiornost v primerjavi s sitagliptinom, opažena po 26 tednih zdravljenja z liraglutidom (1,2 mg in 1,8 mg), sta se ohranila tudi po 52 tednih zdravljenja (-1,29 % in -1,51 % v prim. z -0,88 %, $p < 0,0001$). Prehod bolnikov s sitagliptina na liraglutid po 52 tednih zdravljenja je povzročil dodatno in statistično značilno znižanje HbA_{1c} (-0,24 % in -0,45 %, 95 % IZ: -0,41 do -0,07 in -0,67 do -0,23) v 78. tednu, vendar pa formalne kontrolne skupine ni bilo.

V odprtem preskušanju, ki je primerjala učinkovitost in varnost liraglutida 1,8 mg enkrat na dan in 10-mikrogramski odmerek eksenatida dvakrat na dan pri bolnikih, nezadostno urejenih z metforminom in/ali sulfonilsečnino (povprečni HbA_{1c} 8,3 %), se je liraglutid izkazal za superiornega v primerjavi z eksenatidom, kar zadeva znižanje HbA_{1c} po 26 tednih (-1,12 % v prim. z -0,79 %; ocenjena razlika med zdravliloma: -0,33; 95 % IZ: -0,47 do -0,18). Z liraglutidom je HbA_{1c} pod 7 % doseglo značilno več bolnikov kot z eksenatidom (54,2 % v prim. s 43,4 %, p = 0,0015). Pri obeh zdravljenjih se je telesna masa v povprečju zmanjšala za približno 3 kg. Prehod bolnikov z eksenatida na liraglutid po 26 tednih zdravljenja je povzročil dodatno in statistično značilno znižanje HbA_{1c} (-0,32 %, 95 % IZ: -0,41 do -0,24) v 40. tednu, vendar pa formalne kontrolne skupine ni bilo. V 26 tednih se je pojavilo 12 resnih neželenih učinkov pri 235 bolnikih (5,1 %), ki so prejeli liraglutid, in 6 resnih neželenih učinkov pri 232 bolnikih (2,6 %), ki so prejeli eksenatid. Konsistentnega vzorca pojavljanja neželenih učinkov glede na organski sistem ni bilo.

V odprtem preskušanju, ki je primerjalo učinkovitost in varnost liraglutida v odmerku 1,8 mg z liksisenatidom v odmerku 20 µg pri 404 bolnikih, nezadostno urejenih pri zdravljenju z metforminom (srednja vrednost HbA_{1c} 8,4 %), se je liraglutid pri zmanjšanju vrednosti HbA_{1c} po 26 tednih zdravljenja izkazal za superiornega v primerjavi z liksisenatidom (-1,83 % v primerjavi z -1,21 %, p<0,0001). Pri uporabi liraglutida je statistično značilno več bolnikov doseglo vrednost HbA_{1c}, manjšo od 7 %, kot pri uporabi liksisenatida (74,2 % v primerjavi s 45,5 %, p<0,0001), prav tako pa tudi ciljno vrednost HbA_{1c}, manjšo ali enako 6,5 % (54,6 % v primerjavi s 26,2 %, p<0,0001). V obeh skupinah zdravljenja so opazili zmanjšanje telesne mase (-4,3 kg pri liraglutidu in -3,7 kg pri liksisenatidu). Neželeni učinki na prebavilih so bili pogostejše poročani pri zdravljenju z liraglutidom (43,6 % v primerjavi s 37,1 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija liraglutida po subkutanem odmerku je počasna; največjo koncentracijo doseže v 8-12 urah po odmerku. Ocenjena največja koncentracija liraglutida pri enkratnem subkutanem 0,6-miligramskem odmerku liraglutida je bila 9,4 nmol/l (pri povprečni telesni masi približno 73 kg). Pri 1,8-miligramskem odmerku liraglutida je povprečna koncentracija liraglutida v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{τ/24}) dosegla približno 34 nmol/l (pri povprečni telesni masi približno 76 kg). Izpostavljenost liraglutidu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Izpostavljenost liraglutidu se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Intraindividualni koeficient variacije AUC liraglutida je bil po enkratnem odmerku 11 %.

Absolutna biološka uporabnost liraglutida po subkutani aplikaciji je približno 55 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve po subkutani aplikaciji je 11-17 l. Povprečni volumen porazdelitve po intravenski aplikaciji liraglutida je 0,07 l/kg. Liraglutid je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (>98 %).

Biotransformacija

V 24 urah po aplikaciji enega odmerka radioaktivno označenega [³H]-liraglutida zdravim osebam je bila glavna komponenta v plazmi nespremenjen liraglutid. Odkrili so tudi dva manj pomembna presnovka v plazmi (≤9 % in ≤5 % celotne plazemske izpostavljenosti radioaktivnosti). Presnova liraglutida je podobna presnovi velikih beljakovin in ni nobenega določenega organa, ki bi veljal kot glavna pot izločanja.

Izločanje

Po odmerku [³H]-liraglutida v urinu ali blatu ni bilo nespremenjenega liraglutida. Samo manjši del aplicirane radioaktivnosti se je v urinu (6 %) ali blatu (5 %) izločil v obliki liraglutidu sorodnih presnovkov. Radioaktivnost v urinu in blatu se je v glavnem pojavila v prvih 6-8 dneh in je šla na račun treh manj pomembnih presnovkov.

Povprečen očistek po subkutani aplikaciji enkratnega odmerka liraglutida je približno 1,2 l/h, eliminacijski razpolovni čas pa je približno 13 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Glede na rezultate farmakokinetične študije zdravih oseb in populacijske farmakokinetične analize podatkov bolnikov (starih od 18 do 80 let) starost ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko liraglutida.

Spol

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize podatkov bolnikov in bolnic ter rezultate farmakokinetične študije zdravih oseb spol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko liraglutida.

Etnično poreklo

Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize, ki je zajela bolnike bele in črne rase ter bolnike iz azijskih in latinskoameriških skupin, etnično poreklo ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko liraglutida.

Debelost

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da indeks telesne mase (ITM) ne vpliva bistveno na farmakokinetiko liraglutida.

Okvara jeter

Farmakokinetiko liraglutida pri bolnikih z različno stopnjo okvare jeter so ocenili v preskušanju z enkratnim odmerkom. Izpostavljenost liraglutidu je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter za 13-23 % manjša kot pri zdravih osebah.

Izpostavljenost je bila bistveno nižja (44 %) pri bolnikih s hudo okvaro jeter (več kot 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji).

Okvara ledvic

Izpostavljenost liraglutidu je bila pri bolnikih z okvaro ledvic manjša kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 50-80 ml/min) je bila izpostavljenost liraglutidu manjša za 33 %, z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min) za 14 %, s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) za 27 % ter s končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, za 26 %.

Podobno so v 26-tedenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-59 ml/min, glejte poglavje 5.1) ugotovili 26 % manjšo izpostavljenost liraglutidu kot v ločenem preskušanju, ki je zajelo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti so ocenili v kliničnih študijah znotraj pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 v starosti 10 let ali več. Izpostavljenost liraglutidu je bila pri mladostnikih in otrocih primerljiva tisti, ki so jo opazili v odrasli populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V dveletni študiji kancerogenosti so pri podganah in miših opazili tumorje parafolikularnih celic ščitnice, ki niso bili smrtni. Pri podganah niso opazili ravni brez ugotovljenih neželenih učinkov (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*). Teh tumorjev niso opazili pri opicah, ki so jih zdravili 20 mesecev. Te učinke pri glodalcih povzroča negenotoksičen, specifičen mehanizem prek receptorjev GLP-1, za katerega so glodanci zelo občutljivi. Pomen tega za človeka je verjetno majhen, vendar ga ni mogoče povsem izključiti. Drugih tumorjev, povezanih z zdravljenjem s tem zdravilom, niso ugotovili.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na plodnost, so pa pokazale nekaj več zgodnjih embrionalnih smrti pri največjem odmerku. Uporaba zdravila Victoza v srednjem obdobju gestacije je povzročila zmanjšanje materine telesne mase in zastoj rasti ploda, nejasen vpliv pa se je pokazal tudi na rebra podgan ter na spreminjanje skeleta pri kuncih. Pri podganah se je med izpostavljenostjo zdravilu Victoza upočasnila neonatalna rast, to pa se je v skupini, ki je prejela velik odmerek, nadaljevalo tudi v obdobju po prenehanju sesanja. Ni znano, ali je upočasnjena rast mladičev posledica zmanjšanja hranjenja mladičev z materinim mlekom zaradi neposrednega vpliva GLP-1 ali posledica manjšega nastajanja mleka pri materi zaradi manjšega kaloričnega vnosa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
propilenglikol
fenol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Snovi, dodane zdravilu Victoza, lahko povzročijo razgradnjo liraglutida. Ker študij kompatibilnosti ni, se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po prvi uporabi: 1 mesec.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka.

Po prvi uporabi: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložek (steklo tipa I) z batom (brombutil) in laminatno gumijasto prevleko (brombutil/poliizopren) v večodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo iz poliolefina in poliacetala.

En injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine, ki zadostuje za 30 odmerkov po 0,6 mg, 15 odmerkov po 1,2 mg ali 10 odmerkov po 1,8 mg.

V pakiranju je 1, 2, 3, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Victoza ne smete uporabiti, če raztopina ni bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna. Zdravila Victoza ne smete uporabiti, če je bilo zamrznjeno.

Zdravilo Victoza je mogoče injicirati z iglo dolžine do 8 mm in ne tanjšimi kot 32G. Injekcijski peresnik je namenjen za uporabo z iglami NovoFine ali NovoTwist za enkratno uporabo. Injekcijske igle niso priložene.

Bolnika opozorite, naj po vsakem injiciranju zdravila injekcijsko iglo zavrže v skladu z lokalnimi predpisi in shrani injekcijski peresnik brez nameščene igle. To prepreči kontaminacijo, okužbo in puščanje. Zagotavlja tudi točnost odmerjanja.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/529/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. junij 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 11. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Victoza 6 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
liraglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 6 mg liraglutida. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 18 mg liraglutida,

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 injekcijski peresnik
2 injekcijska peresnika
3 injekcijski peresniki
5 injekcijskih peresnikov
10 injekcijskih peresnikov

En injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine, ki zadostuje za 30 odmerkov po 0,6 mg, 15 odmerkov po 1,2 mg ali 10 odmerkov po 1,8 mg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za subkutano uporabo

Injekcijski peresnik Victoza je namenjen za uporabo z iglami NovoFine ali NovoTwist za enkratno uporabo.
Igle niso priložene.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Injekcijski peresnik zavržite 1 mesec po prvi uporabi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Victoza

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Victoza 6 mg/ml injekcija
liraglutid
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Victoza 6 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku liraglutid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Victoza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Victoza
3. Kako uporabljati zdravilo Victoza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Victoza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Victoza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Victoza vsebuje učinkovino liraglutid. Zdravilo pomaga telesu zmanjšati koncentracijo krvnega sladkorja, le kadar je krvni sladkor previsok. Prav tako upočasni prehajanje hrane skozi želodec in lahko pomaga preprečiti bolezni srca.

Zdravilo Victoza se uporablja samo, če krvni sladkor z dieto in s telesno vadbo ni zadostno urejen in ne morete jemati metformina (drugega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni).

Zdravilo Victoza se uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (če ta zdravila ne zadostujejo za ureditev koncentracije krvnega sladkorja), in sicer s:

- peroralnimi antidiabetiki (kot so metformin, pioglitazon, sulfonilsečnine, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (zaviralci SGLT2)) in/ali insulinom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Victoza

Ne uporabljajte zdravila Victoza,

- če ste alergični na liraglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro se posvetujte:

- pred začetkom uporabe zdravila Victoza,
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke.

Če veste, da boste imeli kirurški poseg, kjer boste pod anestezijo (uspavani), povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Victoza.

Tega zdravila ne smete uporabljati, če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne proizvaja insulina) ali diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, kjer se pojavijo zelo visok krvni sladkor in težave pri dihanju). To zdravilo ni insulin in se ga zato ne sme uporabljati kot zamenjavo za insulin.

Uporaba zdravila Victoza ni priporočljiva, če se zdravite z dializo.

Uporaba zdravila Victoza ni priporočljiva, če imate hudo bolezen jeter.

Uporaba zdravila Victoza ni priporočljiva za bolnike s hudim popuščanjem srca.

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva, če imate hude težave z želodcem ali črevesjem in se vam zato želodec počasneje prazni (gastropareza) ali če imate kronično vnetno črevesno bolezen.

Če imate znake akutnega vnetja trebušne slinavke, na primer neprestane, hude bolečine v trebuhu, se takoj posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4).

Posvetujte se z zdravnikom, če imate bolezen ščitnice, vključno z vozlički na ščitnici in povečanjem ščitnice.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Victoza se lahko v nekaterih primerih pojavi izguba tekočine (dehidracija), npr. v primeru bruhanja, siljenja na bruhanje in driske. Pomembno je preprečiti dehidracijo, tako da pijete veliko tekočin. Če imate kakšna vprašanja ali vas kaj skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Victoza se lahko uporablja pri mladostnikih in otrocih, starih 10 let ali več. Za otroke, mlajše od 10 let, podatki niso na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Victoza

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej pomembno pa je, da takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero koli od spodaj navedenih učinkovin:

- sulfonilsečnino (na primer glimepirid ali glibenklamid) ali insulin; med uporabo zdravila Victoza skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom lahko pride do hipoglikemije (nizkega krvnega sladkorja), ker sulfonilsečnine ali insulin povečujejo tveganje za nastanek hipoglikemije. Ko začnete hkrati jemati ti dve zdravili, vam bo morda zdravnik naročil, da zmanjšate odmere zdravila, ki vsebuje sulfonilsečnino ali insulin. Opozorilni znaki nizkega krvnega sladkorja so opisani v poglavju 4. Če hkrati jemljete tudi sulfonilsečnino (na primer glimepirid ali glibenklamid) ali insulin, vam bo zdravnik morda naročil, da si merite koncentracijo krvnega sladkorja. Tako se bo vaš zdravnik lažje odločil, če morate spremeniti odmerek sulfonilsečnine ali insulina.
- če uporabljate insulin; zdravnik vam bo povedal, kako zmanjšate odmerek insulina, ter vam priporočil pogostejše spremljanje sladkorja v krvi, da preprečite pojav hiperglikemije (visoka raven sladkorja v krvi) in diabetične ketoacidoze (zaplet pri sladkorni bolezni, ki nastopi, ko telo zaradi pomanjkanja insulina ni sposobno razgraditi glukoze).
- varfarin ali druga peroralna zdravila proti strjevanju krvi; opraviti boste morali več preiskav krvi, da se oceni sposobnosti vaše krvi za tvorjenje krvnega strdka.

Nosečnost in dojenje

Obvestite zdravnika, če ste noseči, mislite, da ste noseči, ali nameravate zanositi. Zdravila Victoza se ne sme uporabljati med nosečnostjo, saj ni znano, če lahko škoduje nerojenemu otroku.

Ni znano, ali zdravilo Victoza prehaja v materino mleko in zato ne jemljite tega zdravila, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija) lahko zmanjša vašo zmožnost koncentracije. Izogibajte se upravljanju vozil ali uporabi strojev, če občutite znake hipoglikemije. Za opozorilne znake nizkega krvnega sladkorja glejte poglavje 4. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Victoza

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Victoza

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Začetni odmerek je 0,6 mg enkrat na dan vsaj en teden.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj morate odmerek povečati na 1,2 mg enkrat na dan.
- Zdravnik vam bo morda naročil, da še povečate odmerek na 1,8 mg enkrat na dan, če glukoze v krvi ni mogoče ustrezno nadzorovati z odmerkom 1,2 mg.

Ne spreminjajte odmerka, če vam tega ne naroči zdravnik.

Zdravilo Victoza je namenjeno injiciranju pod kožo (subkutana uporaba). Zdravila ne injicirajte v veno ali mišico. Najprimernejša mesta za injiciranje so sprednji del stegna, sprednji del trebuha ali nadlaket. Vsak dan zamenjajte mesto injiciranja. Tako boste zmanjšali tveganje za razvoj podkožnih zatrdlin.

Zdravilo si lahko injicirate ob kateri koli uri, ne glede na obroke. Ko ugotovite, kdaj je za vas najprimernejši čas, priporočamo, da si zdravilo Victoza vsak dan injicirate približno ob istem času.

Preden prvič uporabite injekcijski peresnik, vam bo zdravnik ali medicinska sestra pokazal/-a, kako ga uporabljate.

Podrobna navodila za uporabo so opisana na drugi strani teh navodil.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Victoza, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Victoza, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Pojavi se lahko siljenje na bruhanje, bruhanje, driska ali nizek krvni sladkor (hipoglikemija). Za opozorilne znake nizkega krvnega sladkorja glejte poglavje 4.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Victoza

Če ste pozabili uporabiti en odmerek, ga uporabite takoj, ko se spomnite.

Če pa je minilo že več kot 12 ur, odkar bi morali uporabiti zdravilo Victoza, preskočite ta odmerek.

Uporabite naslednji odmerek kot ponavadi naslednji dan.

Ne uporabite dodatnega odmerka oziroma ne povečajte odmerka naslednji dan, da bi nadoknadili zamujen odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Victoza

Ne prenehajte uporabljati zdravila Victoza, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo, se lahko koncentracija krvnega sladkorja poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- hipoglikemija (nizek krvni sladkor); opozorilni znaki nizkega krvnega sladkorja se lahko pojavijo nenadoma in lahko obsegajo: hladno znojenje, hladno in blede kožo, glavobol, hitro bitje srca, občutek slabosti v želodcu, hudo lakoto, spremembe vida, zaspanost, šibkost, živčnost, tesnoba, zmedenost, težave z zbranoostjo, tresenje (tremor). Zdravnik vam bo povedal,

kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če opazite te opozorilne znake. Pojav teh opozorilnih znakov je bolj verjeten, če uporabljate tudi sulfonilsečnino ali insulin. Zdravnik lahko pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Victoza odmerek teh zdravil zmanjša.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- huda oblika alergijske reakcije (anafilaktična reakcija) z dodatnimi simptomi, kot so težave z dihanjem, otekanje grla in obraza, hiter utrip srca, itd. Če opazite te simptome, morate nemudoma poiskati medicinsko pomoč in o tem čim prej obvestiti zdravnika.
- zapora črevesja; huda oblika zaprtja, ki jo spremljajo simptomi, kot so bolečine v trebuhu, napihnjenost, bruhanje itd.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis); pankreatitis je lahko resna in potencialno življenjsko ogrožajoča bolezen. Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, zdravilo Victoza prenehajte uporabljati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom: hudo in trdovratno bolečino v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko izžareva v hrbet, spremlja pa jo lahko tudi siljenje na bruhanje in bruhanje. To bi lahko bil znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje; ponavadi sčasoma izgine
- driska; ponavadi sčasoma izgine

Pogosti

- bruhanje

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Victoza se lahko v nekaterih primerih pojavi izguba tekočine (dehidracija), npr. v primeru bruhanja, siljenja na bruhanje in driske. Pomembno je preprečiti dehidracijo, tako da pijete veliko tekočine.

- glavobol
- težave z želodcem
- vnetje želodca (gastritis); med znaki so bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje in bruhanje
- gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB); znaki vključujejo zgago
- bolečine ali napihnjenost trebuha
- neprijeten občutek v trebuhu
- zaprtje
- vetrovi (napenjanje)
- zmanjšan apetit
- bronhitis
- navaden prehlad
- omotica
- zvišan srčni utrip
- utrujenost
- zobobol
- reakcije na mestu injiciranja (npr. podplutbe, bolečina, draženje, srbenje in izpuščaji)
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke (npr. lipaze in amilaze)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije, kot sta pruritus (srbečica) in koprivnica (vrsta kožnega izpuščaja)
- dehidracija, včasih vključno z zmanjšanjem funkcije ledvic
- splošno slabo počutje
- žolčni kamni
- vnetje žolčnika
- spremenjeno zaznavanje okusov
- zakasnelo praznjenje želodca

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- podkožne zatrdline lahko nastanejo zaradi kopičenja beljakovine, imenovane amiloid (kožna amiloidoza; pogostnost njenega pojavljanja ni znana).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Victoza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na injekcijskem peresniku in na škatli poleg oznake »Uporabno do« ali »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred odprtjem:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka.

Med uporabo:

Injekcijski peresnik lahko shranjujete 1 mesec pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C – 8 °C) ter proč od zamrzovalnega razdelka. Ne zamrzujte.

Kadar injekcijskega peresnika ne uporabljate, naj bo pokrit s pokrovčkom, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne uporabljajte, če raztopina ni bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Victoza

- Učinkovina je liraglutid. 1 mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 6 mg liraglutida. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 18 mg liraglutida.
- Druge sestavine zdravila so natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol in voda za injekcije.

Izgled zdravila Victoza in vsebina pakiranja

Zdravilo Victoza je na voljo kot bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. En injekcijski peresnik vsebuje 3 ml raztopine, ki zadostuje za 30 odmerkov po 0,6 mg, 15 odmerkov po 1,2 mg ali 10 odmerkov po 1,8 mg.

Zdravilo Victoza je na voljo v pakiranjih z 1, 2, 3, 5 ali 10 injekcijskimi peresniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Injekcijske igle niso priložene.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

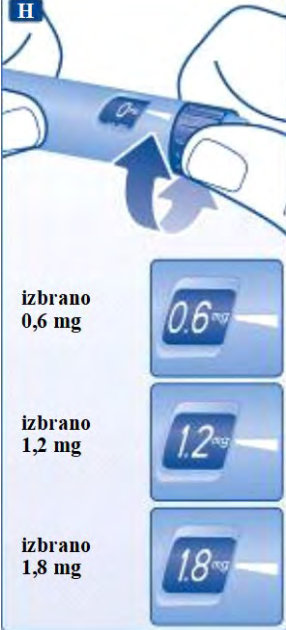
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

Navodilo je bilo nazadnje posodobljeno:**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu/>.

NAVODILA ZA UPORABO INJEKCIJSKEGA PERESNIKA VICTOZA Pred uporabo injekcijskega peresnika natančno preberite ta navodila. Injekcijski peresnik je napolnjen z 18 mg liraglutida. Izberete lahko odmerke 0,6 mg, 1,2 mg in 1,8 mg. Injekcijski peresnik je namenjen za uporabo z iglami NovoFine ali NovoTwist za enkratno uporabo, dolžine do 8 mm in ne tanjšimi kot 32G (0,25/0,23 mm).	igla (primer) 
injekcijski peresnik Victoza 	
Priprava injekcijskega peresnika Preverite ime in barvo nalepke injekcijskega peresnika in se tako prepričajte, da vsebuje liraglutid. Uporaba napačnega zdravila lahko zelo škoduje. Snemite pokrovček injekcijskega peresnika.	A 
Odstranite papirno nalepko z nove igle za enkratno uporabo. Iglo naravnost in trdno privijte na injekcijski peresnik.	B 
Snemite zunanji pokrovček igle in ga shranite za pozneje.	C 
Snemite notranji pokrovček igle in ga zavržite.	D 
⚠ Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Tako zmanjšate tveganje za kontaminacijo, okužbo, puščanje liraglutida, zamašitev igel in netočno odmerjanje. ⚠ Pazite, da igle ne zvijete ali poškodujete. ⚠ Nikoli ne poskušajte znova namestiti notranjega pokrovčka na iglo. Z iglo se lahko zbodete.	
Vzdrževanje injekcijskega peresnika • Ne poskušajte ga popraviti ali razstaviti. • Hranite ga na čistem mestu, kjer ni prahu, umazanije ali tekočin. • Čistite ga s krpo, navlaženo z blagim detergentom. • Ne poskušajte ga oprati, namočiti ali namazati – to je za injekcijski peresnik lahko škodljivo.	
⚠ Pomembne informacije • Injekcijskega peresnika ali igel ne delite z drugimi. • Injekcijski peresnik hranite nedosegljivo drugim osebam, še posebej otrokom. • Vsak dan zamenjajte mesto injiciranja. Tako boste zmanjšali tveganje za razvoj podkožnih zatrdlin.	

Vedno ko uporabite nov injekcijski peresnik, preverite pretok Pred injiciranjem zdravila z novim injekcijskim peresnikom vedno preverite pretok. Če je injekcijski peresnik že bil uporabljen, glejte poglavje 'Izbira odmerka', korak H. Vrtite izbirnik odmerka, dokler ni simbol za preverjanje pretoka poravnan s kazalnikom.	E  simbol preverjanja pretoka izbran
Držite injekcijski peresnik tako, da je igla obrnjena navzgor. S prstom nekajkrat rahlo potrkajte po vložku. Tako se bodo zračni mehurčki zbrali na vrhu vložka.	F 
Še naprej držite injekcijski peresnik tako, da bo igla obrnjena navzgor, in pritisnite potisni gumb, dokler oznaka za 0 mg ne bo poravnana s kazalnikom. Na konici igle se mora pojaviti kapljica liraglutida. Če se kapljica ne pojavi, ponavljajte korake od E do G največ štirikrat. Če še ne vidite kapljice liraglutida, zamenjajte iglo in ponovite korake E do G še enkrat. Če se kapljica liraglutida še vedno ne pojavi, ne uporabite injekcijskega peresnika. To namreč pomeni, da je injekcijski peresnik pokvarjen in morate uporabiti novega.	G 
⚠ Če vam je injekcijski peresnik padel na trdo površino ali mislite, da je z njim nekaj narobe, morate pred injiciranjem zdravila vedno zamenjati iglo in preveriti pretok.	
Izbira odmerka Vedno se prepričajte, da je kazalnik poravnan z vrednostjo 0 mg. Izbirnik odmerka zavrtite, dokler potrebni odmerek ni poravnan s kazalnikom (0,6 mg, 1,2 mg ali 1,8 mg). Če ste pomotoma izbrali napačen odmerek, ga preprosto spremenite tako, da izbirnik odmerka zavrtite naprej ali nazaj, dokler ni s kazalnikom poravnan želeni odmerek. Pazite, da ne boste med vrtenjem izbirnika odmerka pritisnili na potisni gumb, ker bi s tem lahko iztisnili liraglutid. Če se izbirnik odmerka ustavi, preden se želeni odmerek poravna s kazalnikom, to pomeni, da ni več dovolj liraglutida za celotni odmerek. V tem primeru lahko: Odmerek razdelite na dve injiciranji: Izbirnik odmerka vrtite v ustrezno smer, dokler se s	H  izbrano 0,6 mg izbrano 1,2 mg izbrano 1,8 mg

kazalnikom ne poravna vrednost 0,6 mg ali 1,2 mg. Injicirajte odmerek. Nato pripravite nov peresnik za injiciranje in injicirajte preostalo število mg do celotnega odmerka. Odmerek lahko razdelite med uporabljeni peresnik in novi peresnik le, če ste za to usposobljeni oz. vam to svetuje vaš zdravnik. Za načrtovanje odmerkov uporabite kalkulator. Če odmerek razdelite napačno, lahko injicirate preveč ali premalo liraglutida. Celotni odmerek injicirate z novim injekcijskim peresnikom: Če se izbirnik odmerka ustavi, preden se s kazalnikom poravna odmerek 0,6 mg, pripravite nov injekcijski peresnik in z njim injicirajte celotni odmerek.	
⚠ Ne poskušajte izbrati drugih odmerkov kot 0,6 mg, 1,2 mg ali 1,8 mg. Da zagotovite pravi odmerek, morajo biti številke na zaslonu natančno poravnane s kazalnikom odmerka. ⚠ Izbirnik odmerka pri vrtenju klika. Ne uporabljajte teh klikov za izbiro odmerka. ⚠ Ne uporabljajte merila na vložku za merjenje količine liraglutida za injiciranje – to ni dovolj natančno.	
Injiciranje Iglo zabodite v kožo tako, kot sta vam pokazala zdravnik ali medicinska sestra. Nato sledite spodnjim navodilom. Pritisnite potisni gumb in injicirajte zdravilo, dokler se vrednost 0 mg ne poravna s kazalnikom. Pazite, da se med injiciranjem z drugimi prsti ne boste dotaknili zaslona ali izbirnika odmerka potisnili v stran. S tem namreč lahko ustavite injiciranje. Še naprej držite potisni gumb, igla pa naj pod kožo ostane vsaj 6 sekund. Tako zagotovite injiciranje celotnega odmerka.	
Izvlecite iglo. Na konici igle boste morda videli kapljico liraglutida. To je normalno in ne vpliva na injicirani odmerek.	
Konico igle vstavite v zunanji pokrovček igle, ne da bi se dotaknili igle ali zunanjega pokrovčka igle.	
Ko je igla pokrita, zunanji pokrovček previdno do konca potisnite nanjo. Nato iglo odvijte. Pazljivo jo zavržite in na injekcijski peresnik znova namestite njegov pokrovček. Ko je injekcijski peresnik prazen, ga pazljivo zavržite brez nameščene igle. Injekcijski peresnik in iglo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.	
⚠ Po vsakem injiciranju odstranite iglo in injekcijski peresnik shranite brez nameščene igle. ⚠ Tako zmanjšate tveganje za kontaminacijo, okužbo, puščanje liraglutida, zamašitev igel in	

netočno odmerjanje.



Osebe, ki skrbijo za bolnika, morajo biti pri ravnanju z uporabljenimi iglami zelo pazljive, da preprečijo poškodbe z iglami in navzkrižno okužbo.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za liraglutid so znanstveni zaključki odbora PRAC naslednji:

Glede na razpoložljive podatke o kožni amiloidozi, zbrane iz literature in spontanih poročil, vključno s tesno časovno povezavo v nekaterih primerih, pozitivno biopsijo in ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med liraglutidom in kožno amiloidozo vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je za zdravila, ki vsebujejo liraglutid, potrebna ustrezna posodobitev informacij o zdravilih.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) strinja z zaključki odbora PRAC in s podlago za zadevno priporočilo.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za liraglutid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) liraglutid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.