

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Victoza 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține liraglutid* 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutid 18 mg în 3 ml.

*analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), obținut prin tehnologia ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră sau aproape incoloră, izotonă; pH=8,15.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Victoza este indicat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când metformin este considerat inadecvat din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului

Pentru informații privind rezultatele studiului în ceea ce privește asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

Dacă se adaugă Victoza la o sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4). Terapia în asociere cu sulfoniluree este valabilă numai pentru pacienții adulți.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Victoza.

Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree și insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Victoza și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (> 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare, Victoza nu este recomandat la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Victoza nu este recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

La adolescenții și copii cu vârsta de 10 ani și peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Victoza nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Victoza se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Victoza să fie injectat în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil. Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Liraglutid nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree.

Pancreatita acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonistilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Boala tiroidiană

Reacțiile adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Hipoglicemia

Pacienții cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Deshidratarea

La pacienții tratați cu liraglutid au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutid trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție ca să evite pierderea de lichide.

Excipienți

Victoza conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, prin urmare medicamentul practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, liraglutid a prezentat un potențial redus de interacțiuni farmacocinetice cu alte substanțe active metabolizate de citocromul P450 și legate de proteinele plasmatiche.

Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina și alți derivați cumarinici

Nu a fost efectuat un studiu de interacțiune cu warfarina. O interacțiune clinică relevantă cu substanțe active cu solubilitate mică sau cu indice terapeutic îngust, cum este warfarina, nu poate fi exclusă. După inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Paracetamol

După o doză unică de 1000 mg de paracetamol, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 31%, iar t_{max} mediu a fost întârziat cu până la 15 min. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a paracetamolului.

Atorvastatina

După administrarea unei doze unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat în mod relevant din punct de vedere clinic expunerea totală la atorvastatină. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează împreună cu liraglutid. Cu liraglutid, C_{max} a atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar t_{max} mediu a fost întârziat de la 1 h la 3 h.

Griseofulvina

După administrarea unei doze unice de griseofulvină 500 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. C_{max} a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar t_{max} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și a altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxina

Administrarea unei doze unice de digoxină 1 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a digoxinei cu 16%; C_{max} a scăzut cu 31%. t_{max} mediu al digoxinei fost întârziat de la 1 h la 1,5 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină.

Lisinopril

Administrarea unei doze unice de lisinopril 20 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a lisinoprilului cu 15%; C_{max} a scăzut cu 27%. Cu liraglutid, t_{max} mediu al lisinoprilului a fost întârziat de la 6 h la 8 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice a unui contraceptiv oral, liraglutid a redus C_{max} de etinilestradiol și levonorgestrel cu 12% și respectiv 13%, iar T_{max} a fost întârziat cu 1,5 h pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect clinic relevant privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. De aceea, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi afectat la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Insulina

La pacienții cu diabet zaharat tip 2 nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice între liraglutid și insulina detemir atunci când a fost administrată o doză unică de insulină detemir 0,5 U/kg concomitent cu liraglutid 1,8 mg la momentul atingerii concentrației plasmatice la starea de echilibru.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea liraglutid la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Victoza trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă liraglutid se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că excreția în lapte a liraglutid și a metaboliților cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidențiat o reducere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Datorită lipsei de experiență, Victoza nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

În afară de o ușoară descreștere a numărului de implanturi vii, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Victoza nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă Victoza se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cinci studii clinice de fază 3a efectuate pe termen lung, peste 2500 de pacienți adulți au fost tratați cu Victoza în monoterapie sau cu Victoza în asociere cu metformină, cu o sulfoniluree (cu sau fără metformină) sau cu metformină plus rosiglitazonă.

În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastro-intestinale: greața și diareea au fost foarte frecvente, în timp ce vărsăturile, constipația, durerile abdominale și dispepsia au fost frecvente. Aceste reacții adverse gastro-intestinale pot apărea mai frecvent la începutul tratamentului. De obicei, aceste reacții adverse se diminuează după câteva zile sau săptămâni de tratament continuu. De asemenea, durerile de cap și rinofaringita au fost frecvente. În plus, hipoglicemia a fost frecventă și foarte frecventă, dacă liraglutid este utilizat în asociere cu o sulfoniluree. Hipoglicemia severă a fost observată mai ales în asociere cu o sulfoniluree.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile de fază 3a controlate efectuate pe termen lung, studiul clinic LEADER (un studiu clinic efectuat pe termen lung privind consecințele cardiovasculare) și din rapoartele spontane (după punerea pe piață a medicamentului). Frecvențele pentru toate evenimentele au fost calculate pe baza incidenței acestora în studiile clinice de fază 3a.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate de fază 3a, studiul clinic efectuat pe termen lung privind consecințele cardiovasculare (LEADER) și din raportările spontane (după punerea pe piață a medicamentului)

Baza de date MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită			
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		

Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greață Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale Insuficiență renală acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la locul de injectare	Maleză		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei* Valori crescute ale amilazemiei*			

* din studii clinice controlate de fază 3b și 4 numai când sunt măsurate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic cu liraglutid ca monoterapie, frecvența hipoglicemiei raportată cu liraglutid a fost mai mică decât frecvența raportată la pacienții tratați cu comparatorul activ (glimepirida). Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost tulburările gastro-intestinale, infecțiile și infestările.

Hipoglicemia

În studiile clinice, cele mai multe episoade de hipoglicemie confirmată au fost ușoare. În studiul în care a fost utilizat liraglutid ca monoterapie, nu s-au observat episoade hipoglicemice severe. Hipoglicemia severă poate apărea mai puțin frecvent și a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree (0,02 evenimente/pacient și an). Foarte puține episoade (0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării liraglutid în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree. Riscul de hipoglicemie este mic dacă se asociază insulina bazală cu liraglutid (1,0 evenimente per pacient și an, vezi pct. 5.1). În studiul clinic LEADER, episoadele de hipoglicemie severă au fost raportate cu o frecvență mai mică la liraglutid comparativ cu placebo (1,0 comparativ cu 1,5 evenimente per 100 pacient-ani; rată estimată de 0,69 [0,51 până la 0,93]) (vezi pct. 5.1). În cazul pacienților tratați cu insulină premixată la momentul inițial și apoi timp de cel puțin 26 săptămâni, rata de apariție a hipoglicemiei severe a fost de 2,2 evenimente per 100 pacient-ani atât pentru liraglutid, cât și pentru placebo.

Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină, 20,7% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 12,6% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Când liraglutid este administrat concomitent cu o sulfoniluree, 9,1% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 7,9% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză. La majoritatea pacienților care inițial au prezentat greață, frecvența și severitatea acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta >70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60-90 ml/min și respectiv 30-59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Litiază biliară și colecistită

Au fost raportate câteva cazuri de litiază biliară (0,4%) și colecistită (0,1%) pe durata studiilor clinice controlate, de fază 3a, efectuate pe termen lung cu liraglutid. În studiul clinic LEADER, frecvența de apariție a litiazei biliare și a colecistitei a fost de 1,5% și, respectiv, 1,1% pentru liraglutid și de 1,1% și, respectiv, 0,7% pentru placebo (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului

În studiile clinice controlate de lungă durată (26 de săptămâni sau mai mult), incidența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 7,8% la pacienții tratați cu liraglutid și de 3,4% la cei tratați cu comparator. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au dus la întreruperea tratamentului la pacienții tratați cu liraglutid au fost greața (2,8% dintre pacienți) și vărsăturile (1,5%).

Reacții adverse la nivelul locului de injecție

În studiile clinice controlate de lungă durată (26 de săptămâni sau mai mult), reacțiile adverse la nivelul locului de injecție au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții tratați cu Victoza. De regulă, aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită

În studiile clinice controlate, de fază 3, efectuate pe termen lung cu Victoza, au fost raportate cazuri rare de pancreatită acută (<0,2%). Pancreatita a fost, de asemenea, raportată după punerea pe piață a medicamentului. În studiul clinic LEADER, frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare a fost de 0,4% pentru liraglutid și, respectiv, de 0,5% pentru placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Reacții alergice

Reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Victoza.

Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Victoza. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Victoza.

Copii și adolescenți

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Rata episoadelor hipoglicemice confirmate a fost mai mare cu liraglutid (0,58 evenimente/pacient-an) comparativ cu placebo (0,29 evenimente/pacient-an). La pacienții tratați cu insulină înainte de un episod hipoglicemic confirmat, rata a fost mai mare în cazul administrării de liraglutid (1,82 evenimente/pacient-an) comparativ cu placebo (0,91 evenimente/pacient-an). Nu au apărut episoade hipoglicemice severe în grupul de pacienți tratați cu liraglutid.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și în urma utilizării după punerea pe piață au fost raportate supradoze de până la 40 ori (72 mg) a dozei de menținere recomandate. Evenimentele raportate au inclus greață severă, vărsături, diaree și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie să stea sub observație pentru monitorizarea semnelor clinice de deshidratare și a glicemiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), excluzând insuline. Codul ATC: A10BJ02

Mecanism de acțiune

Liraglutid este un analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), cu structură identică în proporție de 97% cu GLP-1 uman, care se leagă și activează receptorul GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta pentru GLP-1 natural, un hormon incretinic endogen, care potențează celulele beta pancreatice dependente de glucoză. La om, spre deosebire de GLP-1 natural, liraglutid are un profil farmacocinetic și farmacodinamic potrivit pentru administrarea o dată pe zi. După administrarea subcutanată, profilul de acțiune de lungă durată are la bază trei mecanisme: auto-asocierea, care are ca rezultat o absorbție lentă; legarea de albumină; și o stabilitate enzimatică superioară față de enzimele dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) și endopeptidazele neutre (EPN), determinând un timp de înjumătățire plasmatic mai mare.

Acțiunea liraglutid este mediată printr-o interacțiune specifică cu receptorii GLP-1, care determină o creștere a adenosin monofosfatului ciclic (AMPc). Liraglutid stimulează secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză. Simultan, liraglutid reduce secreția prea mare de glucagon, tot într-un mod dependent de glucoză. Astfel, atunci când glicemia crește, secreția de insulină este stimulată, iar secreția de glucagon este inhibată. Invers, în cazul hipoglicemiei, liraglutid reduce secreția de insulină și nu împiedică secreția de glucagon. De asemenea, mecanismul de scădere a glicemiei implică și o ușoară încetinire a golirii stomacului. Liraglutid reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos prin mecanisme care implică reducerea apetitului alimentar și a aportului energetic, GLP-1 este un regulator fiziologic al apetitului și al consumului de alimente însă mecanismul exact de acțiune nu este foarte clar.

În studiile la animale, administrarea periferică de liraglutid a condus la absorbția în regiuni specifice ale creierului implicate în reglarea apetitului, unde liraglutid, prin activarea specifică a receptorului GLP-1 (GLP-1R), a crescut gradul de sațietate și a scăzut senzația de foame, în acest mod conducând la scăderea greutății corporale.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați în locuri specifice la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și al rinichilor. Pe modelele de ateroscleroză la șoarece, liraglutid a împiedicat progresia plăcii la nivelul aortei și a redus inflamația la nivelul plăcii. În plus, liraglutid a avut un efect benefic asupra lipidelor plasmatic. Liraglutid nu a redus dimensiunea plăcii în cazul celor deja existente.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid acționează pe durata a 24 de ore și îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea

glicemiei á jeun și post-prandiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare sunt elemente esențiale ale tratamentului diabetului de tip 2.

Pentru a evalua efectele liraglutid asupra controlului glicemic, au fost realizate cinci studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate, de fază 3a, la adulți (Tabel 2). Tratamentul cu liraglutid a determinat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic și statistic ale hemoglobinei glicozilate A_{1c} (HbA_{1c}), ale glicemiei á jeun și glicemiei post-prandiale, comparativ cu placebo.

Aceste studii au inclus 3978 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (2501 pacienți tratați cu liraglutid), dintre care 53,7% bărbați și 46,3% femei, 797 pacienți (508 tratați cu liraglutid) cu vârsta ≥65 de ani și 113 pacienți (66 tratați liraglutid) cu vârsta ≥75 de ani.

Studii clinice suplimentare au fost realizate cu liraglutid. Acestea au inclus 1901 pacienți în patru studii clinice controlate, randomizate, deschise (incluzând 464, 658, 323 și 177 pacienți pe studiu clinic) și un studiu clinic controlat, randomizat, dublu-orb cu pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (279 pacienți).

De asemenea, a fost efectuat un studiu clinic amplu cu liraglutid pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare (studiul clinic LEADER) la 9340 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut.

- Controlul glicemiei

Monoterapie

Liraglutid administrat în monoterapie o perioadă de 52 de săptămâni a determinat scăderi semnificative din punct de vedere statistic și susținute ale HbA_{1c}, comparativ cu administrarea dozei de glimepiridă 8 mg (-0,84% pentru doza de liraglutid 1,2 mg, -1,14% pentru doza de liraglutid 1,8 mg, comparativ cu -0,51% pentru comparator) la pacienții tratați anterior fie prin dietă și exerciții fizice, fie cu medicamente antidiabetice orale în monoterapie, la maximum jumătate din doza maximă (Tabel 2).

Asocierea cu medicamente antidiabetice orale

Liraglutid în asociere cu metformină, cu glimepiridă sau cu metformină și rosiglitazonă sau SGLT2i ± metformină, timp de 26 de săptămâni, a avut ca rezultat scăderi semnificative statistic și de durată ale nivelului HbA_{1c}, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 2).

Tabelul 2 Studii clinice de fază 3 cu liraglutid în monoterapie (52 săptămâni) și în asociere cu antidiabetice orale (26 săptămâni)

	N	HbA _{1c} medie inițială (%)	Modificarea HbA _{1c} medii față de valoarea inițială (%)	Pacienți (%) care au obținut HbA _{1c} <7%	Greutate corporală medie inițială (kg)	Modificarea greutății corporale medii față de valoarea inițială (kg)
<i>Monoterapie</i>						
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**
Glimepiridă 8 mg pe zi	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>În asociere cu metformină (2000 mg pe zi)</i>						
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
Glimepiridă 4 mg pe zi	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
În asociere cu glimepiridă (4 mg pe zi)						
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
Rosiglitazonă 4 mg pe zi	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
În asociere cu metformină (2000 mg pe zi) + rosiglitazonă (4 mg de două ori pe zi)						
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
În asociere cu metformină (2000 mg pe zi) + glimepiridă (4 mg pe zi)						
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
Insulină glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
În asociere cu SGLT2i⁵ ± metformină (≥1500 mg/zi)						
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

*Superioritate (p<0,01) față de comparatorul activ; **Superioritate (p<0,0001) față de comparatorul activ; ***Superioritate (p<0,001) față de comparatorul activ, ¹Non-inferioritate (p<0,0001) față de comparatorul activ

¹toți pacienții; ²monoterapie anterioară cu antidiabetice orale; ³pacienți tratați anterior prin dietă

⁵Victoza în asociere cu SGLT2i a fost investigat la toate dozele aprobate de SGLT2i

⁴stabilirea dozei de insulină glargin a fost deschisă și s-a aplicat conform Ghidului pentru ajustarea dozei de insulină glargin. Stabilirea treptată a dozei de insulină glargin a fost efectuată de pacient, conform instrucțiunilor investigatorului:

Ghid de ajustare a dozei de insulină glargin

Auto-monitorizarea glicemiei á jeun	Creșterea dozei de insulină glargin (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Ținta	Fără modificări
>5,5 și <6,7 mmol/l (>100 și <120 mg/dl)	0 – 2 UI ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

^a În funcție de recomandările individualizate ale investigatorului la vizita precedentă, de exemplu, dacă pacientul a prezentat hipoglicemie.

Asocierea cu insulină

Într-un studiu cu durata de 104 săptămâni, 57% dintre pacienții cu diabet de tip 2 tratați cu insulină degludec în asociere cu metformină au atins ținta de HbA_{1c} <7%. Ceilalți pacienți au fost incluși în continuare într-un studiu deschis, randomizat de 26 de săptămâni de asociere liraglutid sau o doză unică de insulină aspart (la masa principală). Pe brațul de studiu insulină degludec + liraglutid, doza de insulină a fost scăzută cu 20% pentru a minimiza riscul de hipoglicemie. Asocierea liraglutid a determinat o scădere semnificativ statistic mai mare a HbA_{1c} (-0,73% pentru liraglutid față de -0,40% pentru comparator) și a greutateii corporale (-3,03 kg față de +0,72 kg). Rata episoadelor hipoglicemice (per pacient și an de expunere) a fost semnificativ statistic mai mică în cazul asocierii cu liraglutid, comparativ cu asocierea insulină aspart în doză unică (1,0 față de 8,15; raport: 0,13; ÎI 95% : 0,08 la 0,21).

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, la pacienții care nu au atins obiectivele glicemice doar cu liraglutid și metformină, asocierea de insulină detemir la liraglutid 1,8 mg și metformină a condus la o scădere a HbA_{1c} față de valoarea inițială de 0,54%, comparativ cu 0,20% în grupul de control cu liraglutid 1,8 mg și metformină. Pierderea în greutate a fost menținută. A fost observată o mică creștere a ratei de episoade hipoglicemice minore (0,23 față de 0,03 de evenimente per pacient-an).

În studiul clinic LEADER, (vezi subpunctul Evaluare cardiovasculară), 873 pacienți erau tratați la momentul inițial cu insulină premixată (cu sau fără ADO) și apoi timp de cel puțin 26 săptămâni. Valoarea medie a HbA_{1c} la momentul inițial a fost de 8,7% pentru liraglutid și placebo. La săptămâna 26, valoarea medie estimată în ceea ce privește modificarea HbA_{1c} a fost de -1,4% și -0,5% pentru liraglutid și, respectiv, placebo, cu o diferență de tratament estimată de -0,9 [-1,00; -0,70][†] 95%. Profilul de siguranță al liraglutid în asociere cu insulină premixată a fost, în general, comparabil cu cel observat în cazul placebo în asociere cu insulină premixată (vezi pct. 4.8).

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală

Într-un studiu clinic dublu-orb pentru compararea eficacității și siguranței a liraglutid 1,8 mg față de placebo asociată cu insulină și/sau antidiabetice orale, la pacienții diagnosticați cu diabet tip 2 și insuficiență renală moderată, liraglutid a fost superior în scăderea HbA_{1c} după 26 de săptămâni (-1,05% față de -0,38%) comparativ cu tratamentul placebo.

Un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu placebo (52,8% față de 19,5%). În ambele grupuri a fost observată o scădere a masei corporale: -2,4 kg cu liraglutid față de -1,09 kg cu placebo. Episoadele hipoglicemice au fost comparabile în ambele grupuri de tratament. Profilul de siguranță al liraglutid a fost similar cu cel observat în alte studii clinice efectuate cu liraglutid.

- Proporția pacienților care au obținut reducerea HbA_{1c}

Liraglutid administrat în monoterapie a determinat o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți care au atins valori ale HbA_{1c} ≤6,5% la 52 săptămâni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat glicemipiridă (37,6% pentru doza de liraglutid de 1,8 mg și 28,0% pentru doza de liraglutid de 1,2 mg, față de 16,2% pentru comparator).

Liraglutid administrat în asociere cu metformină, cu glicemipiridă, cu metformină și rosiglitazonă, sau SGLT2i ± metformină, a determinat o creștere semnificativă statistic a proporției pacienților care au obținut o valoare a HbA_{1c} ≤6,5 la 26 de săptămâni, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat aceste medicamente în monoterapie.

- Glicemia á jeun

Tratamentul cu liraglutid în monoterapie și în asociere cu unul sau două antidiabetice orale a determinat o reducere a glicemiei á jeun cu 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Această reducere a fost observată din primele două săptămâni de tratament.

- Glicemia postprandială

Liraglutid a redus glicemia postprandială după toate cele trei mese zilnice cu 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Funcția celulelor beta

Studiile clinice efectuate cu liraglutid au evidențiat o îmbunătățire a funcției celulelor beta pe baza măsurătorilor cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B) și raportul proinsulină/insulină. După 52 de săptămâni de tratament cu liraglutid, la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=29) s-a demonstrat îmbunătățirea secreției de insulină atât în prima fază cât și în cea de-a doua fază.

- Greutatea corporală

Tratamentul cu liraglutid în asociere cu metformină, cu metformină și glicemipiridă, cu metformină și rosiglitazonă, sau SGLT2i cu sau fără metformină, a fost asociat cu reducerea semnificativă a greutateii corporale cu valori cuprinse între 0,86 kg și 2,62 kg comparativ cu placebo.

Reducerea mai importantă a greutateii corporale s-a observat odată cu creșterea valorii inițiale a indicelui de masă corporală (IMC).

- Evaluare cardiovasculară

Analiza post-hoc a evenimentelor cardiovasculare majore (deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic, accident vascular cerebral) din toate studiile clinice faza 2 și 3 pe termen mediu și lung (de

la 26 și până la 100 săptămâni), care au inclus 5607 pacienți (3651 expuși la liraglutid), nu a demonstrat o creștere a riscului cardiovascular (raport a incidenței de 0,75 (95% Î 0,35; 1,63)) pentru liraglutid față de toți comparatorii.

Studiul clinic Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) a fost un studiu multicentric, controlat cu placebo, dublu orb. 9340 pacienți au fost alocați în mod aleatoriu fie pentru tratamentul cu liraglutid (4668), fie pentru a li se administra placebo (4672), ambele în asocieră cu tratamentul standard pentru HbA_{1c} și factori de risc cardiovascular (CV). Rezultatul principal și statusul vital la finalizarea studiului au putut fi evaluate în cazul a 99,7% și 99,6% dintre participanții randomizați pentru a li se administra liraglutid și, respectiv, placebo. Durata monitorizării a fost de minimum 3,5 ani până la maximum 5 ani. Populația de studiu a inclus pacienți cu vârsta ≥65 ani (n=4329) și ≥75 ani (n=836) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n=3907), moderată (n=1934) sau severă (n=224). Vârsta medie a fost de 64 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat era de 12,8 ani.

Criteriul principal de apreciere a eficacității a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricăror evenimente cardiovasculare adverse majore (EACM): decesul de cauză CV, infarctul miocardic neletal sau accidentul vascular cerebral neletal. Liraglutid a fost superior în prevenirea EACM comparativ cu placebo (Figura 1). Valoarea estimată a raportului de risc a fost în mod constant sub 1 pentru toate cele 3 componente ale EACM.

De asemenea, liraglutid a redus semnificativ riscul de EACM extins (EACM primar, angină pectorală instabilă necesitând spitalizare, revascularizare coronariană sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace) și alte criterii secundare de apreciere a eficacității (Figura 2).

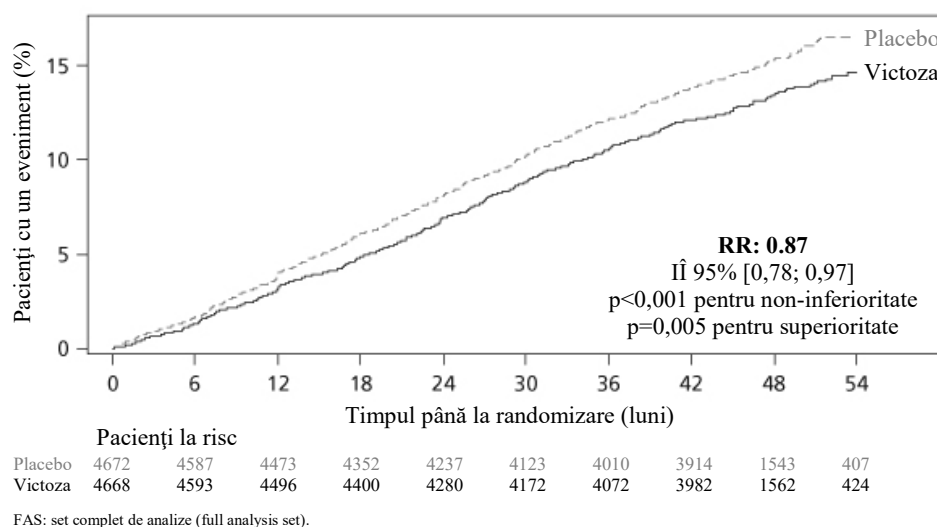


Figura 1: Diagrama Kaplan Meier privind timpul până la primul EACM – populația FAS

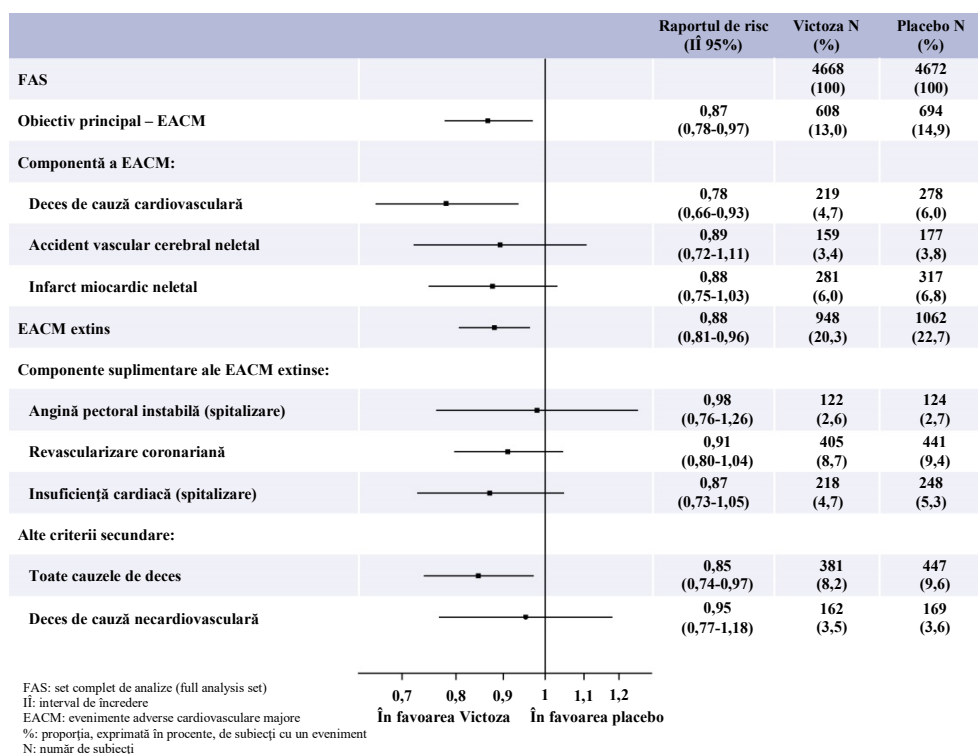


Figura 2: Diagrama analizelor privind tipurile individuale de evenimente cardiovasculare – populația FAS

O reducere semnificativă și susținută a HbA_{1c} de la momentul inițial până la luna 36 a fost observată cu liraglutid comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de îngrijire (-1,16% comparativ cu -0,77%; diferența de tratament estimată [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]). Necesitatea de a suplimenta tratamentul cu insulină a fost redusă cu 48% cu liraglutid comparativ cu placebo la pacienții netratați cu insulină la momentul inițial (RR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Tensiune arterială și frecvență cardiacă**

Pe durata studiilor clinice de fază 3a, liraglutid a redus tensiunea arterială sistolică cu o valoare medie de 2,3 până la 6,7 mmHg comparativ cu momentul inițial, iar comparativ cu comparatorul activ reducerea a fost de 1,9 până la 4,5 mmHg.

În studiul clinic de lungă durată LEADER, a fost observată, cu liraglutid, o creștere medie a frecvenței cardiace de 2 până la 3 bătăi pe minut comparativ cu momentul inițial. În studiul clinic LEADER, nu a fost observat niciun impact din punct de vedere clinic, pe termen lung, al creșterii frecvenței cardiace asupra riscului de evenimente cardiovasculare.

- **Evaluare microvasculară**

În studiul clinic LEADER, evenimentele microvasculare au constat în evaluarea consecințelor de tip nefropatie și retinopatie. Analiza timpului până la apariția primului eveniment microvascular pentru liraglutid comparativ cu placebo a arătat o valoare a RR de 0,84 [0,73; 0,97]. RR pentru liraglutid comparativ cu placebo a fost de 0,78 [0,67; 0,92] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip nefropatie și de 1,15 [0,87; 1,52] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip retinopatie.

- **Imunogenitate**

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În medie, 8,6% din pacienți dezvoltă anticorpi. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacității de liraglutid.

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța administrării Victoza 1,8 mg versus placebo ca terapie adăugată la metformină ± insulină la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste,

cu diabet zaharat de tip 2, Victoza a fost superior tratamentului cu placebo scăzând HbA_{1c} după 26 de săptămâni (-1,06, [-1,65; 0,46]). Diferența de tratament în ceea ce privește valorile HbA_{1c} a fost de 1,3% după alte 26 de săptămâni de extensie deschisă, confirmând controlul glicemic susținut cu Victoza.

Profilul de eficacitate și siguranță al Victoza a fost comparabil cu cel observat la populația adultă tratată cu Victoza. Pe baza controlului glicemic adecvat sau a tolerabilității, 30% dintre subiecții aflați în studiu au rămas în tratament cu o doză de 0,6 mg, la 17% s-a crescut doza la 1,2 mg și la 53% s-a crescut doza la 1,8 mg.

Alte date clinice

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid (1,2 mg și 1,8 mg) și sitagliptină (inhibitor de DPP-4, 100 mg) la pacienți inadecvat controlați cu tratament cu metformină (HbA_{1c} medie 8,5%), liraglutid s-a dovedit statistic superioară tratamentului cu sitagliptină prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,24%, -1,50% față de -0,90%, p<0,0001). Pacienții tratați cu liraglutid au prezentat o reducere semnificativă a greutateii corporale, comparativ cu pacienții tratați cu sitagliptină (-2,9 kg și -3,4 kg față de -1,0 kg, p<0,0001). O proporție mai mare de pacienți tratați cu liraglutid a experimentat o stare de rău tranzitorie față de pacienții tratați cu sitagliptină (20,8% și 27,1% pentru liraglutid față de 4,6% pentru sitagliptină). Reducerea HbA_{1c} și superioritatea liraglutid (1,2 mg și 1,8 mg) față de sitagliptină după 26 săptămâni de tratament erau prezente la 52 săptămâni de tratament (-1,29% și -1,51% față de -0,88%, p<0,0001). Transferul pacienților de la sitagliptină la liraglutid după 52 săptămâni de tratament a avut ca rezultat reducerea statistic semnificativă a HbA_{1c} (-0,24% și -0,45%, 95% ÎI: -0,41 la -0,07 și -0,67 la -0,23) la săptămâna 78, dar un grup formal de control nu a fost prezent.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid 1,8 mg o dată pe zi și exenatidă 10 mcg de două ori pe zi la pacienți insuficient controlați cu tratament cu metformină și/sau sulfoniluree (HbA_{1c} mediu 8,3%), liraglutid a fost superior din punct de vedere statistic tratamentului cu exenatidă pentru reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,12% față de -0,79%; diferența de tratament estimată: -0,33; 95% ÎI: -0,47 la -0,18).

Un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu exenatidă (54,2% față de 43,4%, p=0,0015). Ambele tratamente au condus la o reducere a greutateii corporale de aproximativ 3 kg.

Transferarea pacienților de la exenatidă la liraglutid după 26 săptămâni de tratament a condus la o reducere suplimentară, statistic semnificativă a HbA_{1c} (-0,32%, 95% ÎI: -0,41 la -0,24) în săptămâna 40 dar nu a existat un grup formal de control. În timpul celor 26 săptămâni au apărut 12 reacții adverse severe la 235 pacienți (5,1%) care au utilizat liraglutid în timp ce 6 reacții adverse severe au apărut la 232 pacienți (2,6%) care au utilizat exenatidă. Nu a existat un model consistent în ceea ce privește clasificarea pe aparate, sisteme și organe a evenimentelor.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța administrării concomitente de liraglutid 1,8 mg cu lixisenatidă 20 mcg la 404 pacienți insuficient controlați terapeutic cu metformină (HbA_{1c} medie 8,4%), liraglutid a fost superior comparativ cu lixisenatida prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni de tratament (-1,83% față de -1,21%, p<0,0001). Un număr semnificativ de pacienți au atins o valoare a HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu cei tratați cu lixisenatidă (74,2% față de 45,5%, p<0,0001) precum și valoarea țintă de HbA_{1c} mai mică sau egală cu 6,5% (54,6% față de 26,2%, p<0,0001). Reducerea greutateii corporale a fost observată la ambele brațe de tratament (-4,3 kg cu liraglutid față de -3,7 kg cu lixisenatidă). Evenimentele adverse gastrointestinale au fost mai frecvent raportate în grupul de tratament cu liraglutid (43,6% față de 37,1%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutid după administrarea subcutanată este lentă, atingând concentrația plasmatică maximă după 8-12 ore de la administrare. După administrarea subcutanată a unei doze unice de

liraglutid 0,6 mg, concentrația plasmatică maximă estimată de liraglutid a fost de 9,4 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 73 de kg). La o doză de liraglutid 1,8 mg, concentrația plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru ($ASC_{\tau/24}$) a atins aproximativ 34 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 76 de kg). Expunerea la liraglutid scade odată cu creșterea greutății corporale. Expunerea la liraglutid a crescut proporțional cu doza. După administrarea unei singure doze, coeficientul de variație intraindividuală pentru ASC a liraglutid a fost de 11%. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuție

După administrarea subcutanată, volumul aparent de distribuție este de 11-17 l. După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție a liraglutid este de 0,07 l/kg. Liraglutid se leagă în proporție mare (>98%) de proteinele plasmatic.

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid marcat radioactiv [3H] unor subiecți sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori ($\leq 9\%$ și $\leq 5\%$ din radioactivitatea plasmatică totală). Liraglutid este metabolizat similar proteinelor mari, fără a se fi identificat un anumit organ ca principală cale de eliminare.

Eliminare

După o doză de liraglutid- $[^3H]$, nu s-a detectat liraglutid intact în urină sau fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutid, în urină sau fecale (6% și respectiv 5%). Substanța radioactivă din urină și fecale a fost excretată mai ales în primele 6-8 zile și a corespuns cu trei metaboliți minori.

După administrarea subcutanată a unei singure doze de liraglutid, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 1,2 l/h, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza rezultatelor unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși și a analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți (între 18 și 80 de ani), vârsta nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Sexul

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți bărbați și femei și a unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși, sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Originea etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți care a inclus pacienți de rasă albă, neagră, asiatică și hispanică, originea etnică nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Obezitatea

Analiza farmacocinetică a populației sugerează că indicele de masă corporală (IMC) nu influențează semnificativ farmacocinetica liraglutid.

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13-23% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși.

Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child

Pugh >9).

Insuficiența renală

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții sănătoși. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33% la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, ClCr 50-80 ml/min), cu 14% la pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min), cu 27% la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr<30 ml/min) și cu 26% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

În mod asemănător, într-un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni, pacienții diagnosticați cu diabet tip 2 și insuficiență renală moderată (CrCl 30-59 ml/min., vezi pct. 5.1) au avut o expunere la liraglutid cu 26% mai mică comparativ cu un studiu clinic diferit care a inclus pacienți cu diabet de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală moderată.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2. Expunerea la liraglutid la adolescenți și copii a fost comparabilă cu cea observată la populația adultă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

În studiile pentru determinarea carcinogenității, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, s-a observat apariția de tumori neletale ale celulelor C ale tiroidei. La șobolani nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuțele tratate timp de 20 de luni. Aceste efecte la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este posibil să fie mică dar nu poate fi exclusă complet. Nu au fost identificate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea, ci doar o ușoară creștere a mortalității embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de Victoza în cursul perioadei de mijloc a gestației a determinat o reducere a greutateii mamei și a creșterii fetale, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la șobolani și modificări la nivelul scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolanii expuși la Victoza și a persistat în perioada de post-alăptare, în grupul cărui i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte datorată unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantității de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat

Propilenglicol

Fenol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Amestecarea Victoza cu alte medicamente poate duce la degradarea liraglutid. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

După prima utilizare: 1 lună

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă tip 1) prevăzut cu piston (bromobutil) și o folie laminată din cauciuc (bromobutil/poliizopren), inclus într-un stilou injector (pen) preumplut multidoză, de unică folosință, realizat din poliolefină și poliacetal.

Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție, eliberând 30 de doze a 0,6 mg, 15 doze a 1,2 mg sau 10 doze a 1,8 mg.

Mărimi de ambalaj de 1, 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Victoza nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Victoza nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Victoza poate fi administrat folosind ace cu o lungime de cel mult 8 mm și un calibru minim de 32G. Stiloul injector (pen-ul) este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist.

Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare în conformitate cu cerințele locale după fiecare injectare și să păstreze stiloul injector (pen-ul) fără acul de injectare atașat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea și scurgerea soluției. De asemenea, se asigură precizia dozării.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/529/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 iunie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriilor

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Victoza 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
liraglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutid 18 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 stilou injector (pen)
2 stilouri injectoare (pen-uri)
3 stilouri injectoare (pen-uri)
5 stilouri injectoare (pen-uri)
10 stilouri injectoare (pen-uri)

Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție, eliberând 30 de doze a 0,6 mg, 15 doze a 1,2 mg sau 10 doze a 1,8 mg.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

Stiloul injector (pen-ul) Victoza este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist.

Acele nu sunt incluse.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu păstrați stiloul injector (pen-ul) cu un ac atașat.
A se utiliza de către o singură persoană

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 1 lună de la prima utilizare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), a se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider.
A nu se congela.
A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Victoza

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Victoza 6 mg/ml soluție injectabilă
liraglutid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL ÎN FUNCȚIE DE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Victoza 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut liraglutid

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Victoza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Victoza
3. Cum să utilizați Victoza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Victoza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Victoza și pentru ce se utilizează

Victoza conține substanța activă liraglutid. Aceasta ajută organismul la scăderea nivelului glucozei din sânge, doar atunci când acesta este prea mare. De asemenea, încetinește golirea stomacului și poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Victoza este utilizat în monoterapie în cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu poate fi controlată numai prin dietă și exerciții fizice și nu puteți utiliza metformină (alt medicament antidiabetic).

Victoza este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice atunci când acestea nu pot controla valorile de zahăr din sânge. Acestea pot include:

- medicamente antidiabetice orale (cum este metformina, pioglitazona, sulfonilurea, inhibitorul de co-transportor 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i)) și/sau insulină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Victoza

Nu utilizați Victoza

- dacă sunteți alergic la liraglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- înainte să utilizați Victoza.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu mai produce insulină) sau cetoacidoză diabetică (o complicație datorată diabetului cu creștere a concentrației de zahăr din sânge și creștere în efortul de a respira). Acest medicament nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie folosită ca un substitut pentru insulină.

Nu este recomandat să utilizați Victoza dacă sunteți în program de dializă.
Utilizarea Victoza nu este recomandată în cazul în care aveți o afecțiune severă a ficatului.
Utilizarea Victoza nu este recomandată dacă aveți insuficiență cardiacă severă.

Acest medicament nu este recomandat în cazul în care aveți o afecțiune gastrointestinală severă care poate întârzia golirea gastrică (denumită gastropareză) sau boli inflamatorii intestinale.

Dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum este durerea abdominală severă, persistentă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4).

Dacă aveți probleme cu tiroida inclusiv noduli de tiroidă și mărirea glandei tiroide, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Când începeți tratamentul cu Victoza, în unele cazuri se poate întâmpla să pierdeți lichide/să vă deshidratați cum ar fi în caz de vomă, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea consumând multe lichide. Consultați medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Copii și adolescenți

Victoza poate fi utilizat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani.

Victoza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente care conțin următoarele substanțe active:

- Sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida) sau insulină. Când utilizați Victoza în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, este posibil să suferiți de hipoglicemie (scăderea concentrației de zahăr din sânge), deoarece sulfonilureea și insulina cresc riscul de apariție a hipoglicemiei. Când asociați pentru prima dată aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină. A se vedea pct. 4 pentru semnele care vă avertizează asupra scăderii concentrației de zahăr din sânge. Dacă luați și o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida) sau insulină, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande testarea valorilor glucozei din sânge. Acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră să hotărască dacă doza de sulfoniluree sau insulină trebuie modificată.
- Dacă utilizați insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă măsurați mai des concentrația de zahăr din sânge, pentru a putea evita hiperglicemia (concentrații crescute ale zahărului în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului zaharat, care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece există o cantitate mult prea mică de insulină).
- Warfarină sau alte medicamente anticoagulante orale. Este necesară testarea mai frecventă a sângelui pentru determinarea capacității sângelui de a coagula.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Victoza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament poate afecta fătul.

Nu se cunoaște dacă Victoza se elimină în laptele matern și, de aceea, nu utilizați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) poate determina scăderea capacității de concentrare. Evitați conducerea vehiculelor sau utilizarea utilajelor dacă manifestați semne de hipoglicemie. Vă rugăm să vedeți pct. 4 pentru semnele de avertizare a reducerii concentrației de zahăr

în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații despre acest subiect.

Informații importante privind unele componente ale Victoza

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză. Aceasta înseamnă că practic "nu conține sodiu".

3. Cum să utilizați Victoza

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

- Doza inițială este de 0,6 mg o dată pe zi, timp de cel puțin o săptămână.
- Medicul dumneavoastră vă va spune când să creșteți doza la 1,2 mg, o dată pe zi.
- Dacă nivelul glucozei din sânge nu este controlat corespunzător cu o doză de 1,2 mg, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande creșterea dozei la 1,8 mg, o dată pe zi.

Nu schimbați doza dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru.

Victoza se administrează sub formă de injecție sub piele (subcutanat). Nu injectați Victoza în venă sau în mușchi. Cele mai potrivite locuri de injecție sunt partea anterioară a coapselor, partea anterioară a taliei (abdomenul) sau partea superioară a brațului.

Vă puteți face injecția în orice moment al zilei, indiferent de orele de masă. După ce ați identificat cel mai potrivit moment posibil, este de preferat să injectați Victoza cam în același moment al zilei.

Înainte de prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să-l folosiți.

Pe verso-ul acestui prospect puteți găsi instrucțiuni detaliate de utilizare.

Dacă utilizați mai mult Victoza decât trebuie

Dacă utilizați Victoza mai mult decât trebuie, contactați imediat medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical. Este posibil să aveți stări de greață, vărsături, diaree sau concentrație mică de zahăr în sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să consultați pct. 4 pentru semne de avertizare privind hipoglicemia.

Dacă uitați să utilizați Victoza

Dacă uitați să luați o doză, utilizați Victoza imediat ce vă amintiți.

Cu toate acestea, dacă au trecut mai mult de 12 ore de când trebuia să utilizați Victoza, omiteți doza respectivă. Luați doza următoare ca de obicei, în ziua următoare.

Nu luați o doză dublă și nu creșteți doza în ziua următoare pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să utilizați Victoza

Nu încetați să utilizați Victoza dacă nu ați discutat cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Victoza, concentrația de zahăr din sânge ar putea crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Hipoglicemie (scăderea concentrației de zahăr din sânge). Semnele care avertizează apariția

hipoglicemiei pot să apară brusc și pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerarea bătăilor inimii, senzație de rău, senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență, oboseală, nervozitate, anxietate, senzație de confuzie, dificultăți de concentrare, tremor. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare. Această reacție poate apărea dacă vă tratați concomitent cu o sulfoniluree sau insulină. Medicul dumneavoastră poate scădea doza acestor medicamente înainte de a începe să utilizați Victoza.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- O formă severă de reacție alergică (reacție anafilactică) cu simptome suplimentare cum sunt respirația dificilă, umflare a gâtului și a feței, ritm rapid al bătăilor inimii, etc. În cazul în care aceste simptome apar trebuie să căutați imediat ajutor medical și să vă adresați medicului cât mai curând posibil.
- Obstrucție intestinală. O formă severă de constipație cu simptome adiționale cum ar fi durerea gastrică, balonarea, vărsăturile, etc.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- Cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită). Pancreatita poate fi o afecțiune gravă, care poate pune viața în pericol. Oprți administrarea Victoza și adresați-vă imediat medicului dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Durerea abdominală severă persistentă (zona stomacului) care poate difuza către spate și, de asemenea, greața și vărsăturile pot fi simptome de inflamație a pancreasului (pancreatita).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Greață (senzație de rău). De obicei, aceasta dispare cu timpul.
- Diaree. De obicei, aceasta dispare cu timpul.

Frecvente

- Vărsături.

La inițierea tratamentului cu Victoza, este posibil în unele cazuri să pierdeți lichide / să vă deshidratați, de exemplu în caz de vomă, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea prin consumarea unei cantități mari de lichide.

- Dureri de cap
- Indigestie
- Inflamația stomacului (gastrită). Semnele includ dureri de stomac, greață și vărsături.
- Boală de reflux gastroesofagian (BRGE). Semnele includ arsuri la nivelul stomacului.
- Umflare sau durere la nivelul abdomenului
- Disconfort abdominal
- Constipație
- Gaze (flatulență)
- Apetit alimentar scăzut
- Bronșită
- Răceală
- Amețeli
- Creșterea pulsului
- Epuizare
- Dureri de dinți
- Reacții la nivelul locului de injectare (cum ar fi vânătăie, durere, iritație, mâncărime și erupție pe piele).
- Creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice, cum sunt lipaza și amilaza.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Reacții alergice cum sunt pruritul (mâncărime) și urticaria (un fel de erupție pe piele)

- Deshidratare, însoțită uneori de scăderea funcției renale
- Stare generală de rău (nu vă simțiți bine)
- Calculi în vezica biliară
- Inflamație a vezicii biliare
- Întârziere în golirea stomacului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Victoza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie, după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de deschidere:

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

În timpul utilizării:

Puteți păstra stiloul injector (pen-ul) timp de 1 lună la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C-8°C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela.

Când nu utilizați stiloul injector (pen-ul), păstrați-l acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vă vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Victoza

- Substanța activă este liraglutid. 1 ml soluție injectabilă conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutid 18 mg.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic dihidrat, propilenglicol, fenol și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Victoza și conținutul ambalajului

Victoza este o soluție injectabilă limpede și incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție, eliberând 30 de doze a 0,6 mg, 15 doze a 1,2 mg sau 10 doze a 1,8 mg.

Victoza este disponibil în cutii care conțin 1, 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Acele nu sunt incluse.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S
Novo Allé

DK-2880 Bagsværd
Danemarca

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

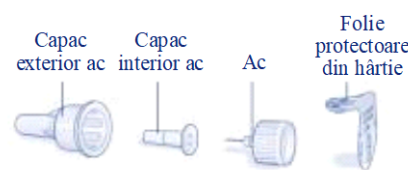
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) VICTOZA

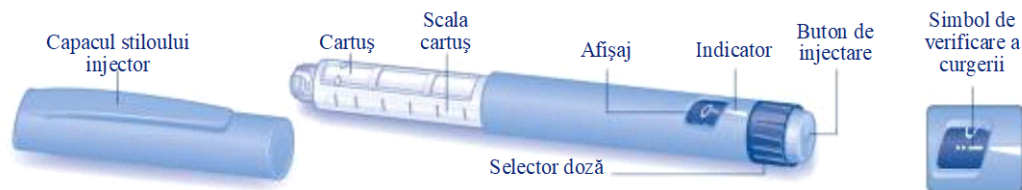
Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector.

Stiloul dumneavoastră injector conține liraglutid 18 mg. Puteți selecta doze de 0,6 mg, 1,2 mg și 1,8 mg. Stiloul injector (pen) este realizat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine și NovoTwist cu o lungime de până la 8 mm și un calibru de 32G (0,25/0,23 mm).

Ac (exemplu)



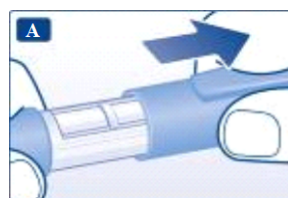
Stiloul injector Victoza



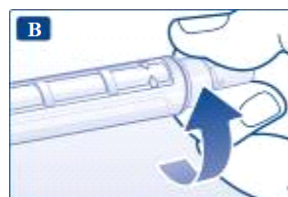
Pregătirea stiloului

Verificați numele și culoarea etichetei stiloului pentru a vă asigura că acesta conține liraglutid. Utilizarea unui medicament greșit vă poate face rău.

Scoateți capacul stiloului injector (pen-ului).



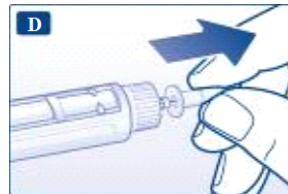
Îndepărtați folia protectoare din hârtie de pe acul nou de unică folosință. Înșurubați acul drept și strâns pe stiloul injector (pen).



Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l deoparte.



Scoateți capacul interior al acului și aruncați-l.



- ⚠ Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare. Acest lucru reduce riscul contaminării, infecției, scurgerilor de liraglutid, înfundării acelor și dozării incorecte.
- ⚠ Aveți grijă să nu îndoiiți sau să deteriorați acul.
- ⚠ Nu încercați niciodată să acoperiți acul cu capacul interior al acului. Vă puteți înțepa cu acul.

Îngrijirea stiloului injector (pen-ului)

- Nu încercați să reparați sau să dezmembrați stiloul injector (pen-ul).
- Feriți stiloul injector (pen-ul) de praf, murdărie și orice lichide.

- Curățați stiloul injector (pen-ul) cu o cârpă umezită într-un detergent blând.
- Nu încercați să-l spălați, să-l înmuiati sau să-l ungeți – stiloul injector (pen-ul) s-ar putea defecta.

⚠ Informații importante

- Nu împrumutați altei persoane stiloul injector (pen-ul) sau acele.
- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) la îndemâna altor persoane, mai ales a copiilor.

La fiecare stilou injector nou verificați curgerea

Înainte de utilizarea unui stilou injector (pen) nou, verificați curgerea înainte de prima injecție. Dacă utilizați deja stiloul injector, vezi „Selectarea dozei”, pasul H.

Răsuciți selectorul dozei până când simbolul de verificare a curgerii se aliniază cu indicatorul.



Țineți stiloul injector (pen-ul) cu acul îndreptat în sus. Loviți ușor cartușul, de câteva ori, cu degetul. Astfel vă veți asigura că orice bulă de aer se va colecta în partea superioară a cartușului.



Țineți acul îndreptat în sus și apăsați butonul de injecție până când poziția 0 mg se aliniază cu indicatorul.

O picătură de liraglutid ar trebui să apară în vârful acului. Dacă nu apare nicio picătură, repetați pașii de la E la G de patru ori.

Dacă totuși nu apare nicio picătură de liraglutid, înlocuiți acul și repetați pașii de la E la G încă o dată.

Nu utilizați stiloul injector dacă nu apare nicio picătură de liraglutid. Aceasta arată că stiloul injector este defect și că trebuie să utilizați unul nou.



- ⚠** Dacă ați scăpat stiloul injector (pen-ul) pe o suprafață tare sau dacă bănuieți că acesta este defect, montați întotdeauna un ac nou de unică folosință și verificați curgerea înainte de injecție.

Selectarea dozei

Verificați întotdeauna ca indicatorul să se alinieze cu poziția 0 mg.

Răsuciți selectorul dozei până când doza necesară se aliniează cu indicatorul (0,6 mg, 1,2 mg sau 1,8 mg).

Dacă ați selectat o doză greșită, modificați-o rotind selectorul dozei înainte sau înapoi, până când doza corectă este aliniată cu indicatorul.

Când răsuciți înapoi selectorul dozei, fiți atent(ă) să nu apăsați butonul de injectare, deoarece liraglutid ar putea ieși în afară.

Dacă selectorul dozei se oprește înainte ca doza necesară să se alinieze cu indicatorul, înseamnă că nu a mai rămas suficient liraglutid pentru a vă administra o doză. Puteți face următoarele:

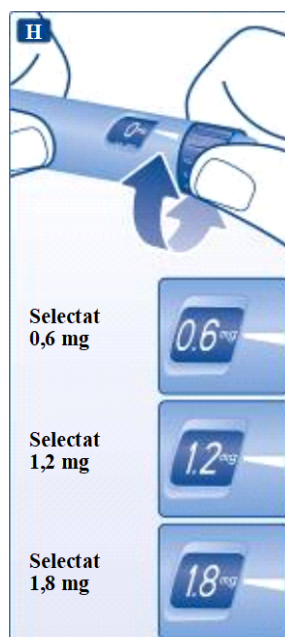
Împărțiți doza în două injecții:

Răsuciți în orice direcție selectorul dozei până când 0,6 mg sau 1,2 mg se aliniează cu indicatorul. Injectați doza. Pregătiți apoi un stilou injector (pen) nou pentru injectare, apoi injectați cantitatea necesară pentru completarea dozei.

Puteți împărți doza între stiloul în uz și un stilou nou, numai dacă ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Folosiți un calculator pentru a planifica dozele. Dacă împărțiți doza greșit, vă puteți injecta prea mult sau prea puțin liraglutid.

Injectați integral doza folosind un stilou injector (pen) nou:

Dacă selectorul dozei se oprește înainte ca 0,6 mg să se alinieze cu indicatorul, pregătiți un stilou injector (pen) nou și injectați doza integral.

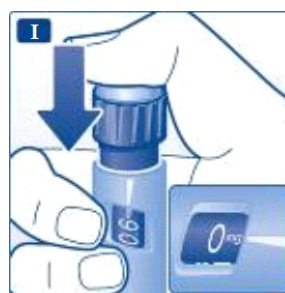



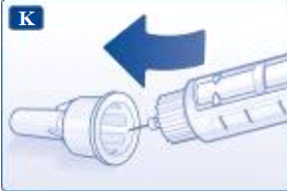
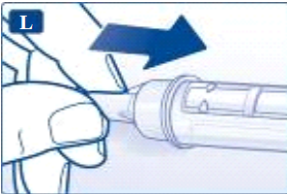
⚠ Nu încercați să selectați alte doze în afară de 0,6 mg, 1,2 mg sau 1,8 mg. Pentru a vă asigura că administrați doza corectă, numerele de pe afișaj trebuie să se alinieze exact cu indicatorul. Când rotiți selectorul dozei, se aude un clic. Nu utilizați aceste clicuri pentru a selecta doza. Nu utilizați scala cartușului pentru a măsura doza injectabilă de liraglutid – nu este îndeajuns de precisă.

Efectuarea injecției

Introduceți acul în piele folosind tehnica de injectare pe care v-a arătat-o medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Urmați instrucțiunile de mai jos:

Apăsați butonul de injectare până când 0 mg se aliniează cu indicatorul. La injectare, fiți atenți să nu atingeți afișajul cu celelalte degete sau să apăsați în lateral



<p>selectorul dozei. În caz contrar, puteți bloca injectarea. Țineți apăsat butonul de injectare și lăsați acul sub piele timp de cel puțin 6 secunde. Astfel vă asigurați că administrați doza integral.</p>	
<p>Scoateți acul. După aceea, veți putea vedea o picătură de liraglutid în vârful acestuia. Acest lucru este normal și nu influențează doza.</p>	
<p>Introduceți vârful acului în capacul exterior al acului, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului.</p>	
<p>După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului. Apoi deșurubați acul. Aruncați cu atenție acul și acoperiți stiloul injector (pen-ul) cu capacul.</p> <p>Când stiloul injector (pen-ul) se golește, aruncați-l fără a avea acul atașat. Vă rugăm să aruncați stiloul injector (pen-ul) și acul în conformitate cu cerințele locale.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Aruncați întotdeauna acul după fiecare injectare și păstrați stiloul injector fără ac atașat. ⚠ Acest lucru reduce riscul contaminării, infecției, scurgerilor de liraglutid, înfundării acelor și dozării incorecte. ⚠ Personalul de asistență trebuie să fie extrem de precaut atunci când manipulează acele folosite pentru a evita înțepăturile și infecțiile încrucișate. 	

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

▪ **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-urile pentru liraglutid, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studii clinice, literatură și rapoarte spontane despre hipoglicemie în cazul supradozajului cu liraglutid, PRAC consideră că există o relație de cauzalitate cu un grad rezonabil de posibilitate între supradozajul cu liraglutid și hipoglicemie. Formularea existentă la secțiunea 4.9 din RCP și punctele corespunzătoare din prospectul pentru liraglutid privind diabetul zaharat de tip II și pierderea în greutate trebuie modificate pentru a informa profesioniștii în domeniul sănătății că hipoglicemia a apărut în cazurile de supradozaj cu liraglutid.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru liraglutid, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin liraglutid este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.