

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

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

*analog uman al peptidei 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 în stilou injector (pen) preumplut (injecție).
Soluție limpede, incoloră, izotonă; pH=8,15.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Victoza este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, în vederea obținerii controlului glicemic:

În asociere cu:

- Metformină sau o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformină sau sulfoniluree în monoterapie, la dozele maxime tolerate.

În asociere cu:

- Metformină și o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu terapie combinată.

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.

Victoza poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Victoza poate fi adăugat la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la combinația metformină și sulfoniluree. Dacă se adaugă Victoza la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Victoza. Cu toate acestea, dacă Victoza este asociat inițial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (> 65 de ani): Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei $\leq 60-90$ ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-59 ml/min) este foarte limitată, iar la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min) nu există experiență terapeutică. Victoza nu este recomandat în mod obișnuit la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, incluzând pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică: Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică de orice grad este deocamdată prea limitată pentru a putea recomanda utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți: Victoza nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

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 excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Experiența privind utilizarea Victoza la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa I-II NYHA (New York Heart Association) este limitată. Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa III-IV NYHA.

Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată; prin urmare, Victoza nu este recomandat a fi administrat la acești pacienți. Utilizarea Victoza este asociată cu reacții adverse gastro-intestinale tranzitorii, incluzând greață, vărsături și diaree.

Utilizarea altor analogi GLP-1 a fost asociată cu risc de pancreatită. Au fost raportate câteva cazuri de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute: durerea abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Victoza și a altor medicamente potențial suspecte trebuie întreruptă.

Reacțiile adverse tiroidiene, incluzând creșterea calcitoninemiei, gușă sau neoplasm tiroidian, au fost raportate în studiile clinice în mod particular la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente (vezi pct. 4.8).

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

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 de legare 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. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

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.

Atorvastatină

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 între 1 h și 3 h.

Griseofulvină

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.

Lisinopril și digoxină

Administrarea unei doze unice de lisinopril 20 mg sau digoxină 1 mg a determinat o scădere a ASC a lisinoprilului și digoxinei cu 15% și respectiv 16%; C_{max} a scăzut cu 27% și respectiv 31%. Cu liraglutid, t_{max} mediu al lisinoprilului a fost întârziat între 6 h și 8 h, iar t_{max} mediu al digoxinei fost întârziat între 1 h și 1,5 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril sau de digoxină.

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.

Warfarină

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu warfarina. O interacțiune relevantă clinic cu substanțele active cu solubilitate scăzută sau cu index terapeutic îngust cum este warfarina, nu poate fi exclusă. La începerea tratamentului cu liraglutid la pacienții cărora li se administrează warfarină, se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Insulină

Asocierea între liraglutid și insulină nu a fost evaluată și de aceea, nu este recomandată.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Victoza 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.

Victoza 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.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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.

4.8 Reacții adverse

În cinci studii clinice efectuate pe termen lung, peste 2500 de pacienți 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.

Frecvențele sunt definite astfel: 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 din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastro-intestinale: greața și diareea au fost foarte frecvente, iar vărsăturile, constipația, durerile abdominale și dispepsia au fost frecvente. Aceste reacții adverse gastro-intestinale pot apărea mai frecvent la începutul tratamentului cu Victoza. De obicei, aceste reacții adverse 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 Victoza este utilizat în asociere cu o sulfoniluree. Hipoglicemia majoră a fost observată mai ales în asociere cu o sulfoniluree.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile de fază III, cu Victoza în asociere. Tabelul prezintă reacțiile adverse care au apărut cu o frecvență $> 5\%$, dacă frecvența a fost mai mare la pacienții tratați cu Victoza decât la cei tratați cu un comparator. De asemenea, tabelul include reacțiile adverse cu o frecvență $\geq 2\%$, dacă frecvența a fost > 2 ori decât frecvența pentru subiecții tratați cu comparator.

Tabelul 1 Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate, de fază III, de lungă durată

Reacție adversă	Frecvența reacțiilor adverse pe grup de tratament			
	Liraglutid cu metformină	Liraglutid cu glimepiridă	Liraglutid cu metformină și glimepiridă	Liraglutid cu metformină și rosiglitazonă
Infecții și infestări				
Rinofaringită		Frecvente		Frecvente
Bronșită			Frecvente	
Tulburări metabolice și de nutriție				
Hipoglicemie		Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Anorexie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Scăderea apetitului	Frecvente			Frecvente

alimentar				
Tulburări ale sistemului nervos				
Cefălee	Foarte frecvente		Frecvente	Frecvente
Amețeli	Frecvente			
Tulburări gastro-intestinale				
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vărsături	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere în abdomenul superior			Frecvente	
Constipație		Frecvente	Frecvente	Frecvente
Gastrită	Frecvente			
Flatulență				Frecvente
Distensie abdominală				Frecvente
Boală de reflux gastroesofagian				Frecvente
Disconfort abdominal		Frecvente		
Dureri dentare			Frecvente	
Gastroenterită virală				Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Oboseală				Frecvente
Febră				Frecvente

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

Hipoglicemia

În studiile clinice, cele mai multe episoade de hipoglicemie confirmată au fost ușoare. În studiul cu Victoza utilizat ca monoterapie, nu s-au observat episoade hipoglicemice severe. Hipoglicemia severă poate apărea foarte rar și a fost observată mai ales dacă Victoza este asociat cu o sulfoniluree (0,02 evenimente/subiect an). Foarte puține episoade (0,001 evenimente/subiect an) au fost observate în cazul administrării Victoza în asocierie cu antidiabetice orale, altele decât sulfonilurea.

Reacții adverse gastro-intestinale

Când Victoza 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 Victoza 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 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 (clearance al creatininei \leq 60-90 ml/min) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Întreruperea tratamentului

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

Imunogenitate

În urma tratamentului cu Victoza, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În medie, 8,6% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi. Formarea de anticorpi nu a fost asociată cu scăderea eficacității Victoza.

În toate studiile clinice pe termen lung cu Victoza au fost raportate câteva cazuri (0,05%) de angioedem.

Reacții adverse la nivelul locului de injectare

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

Pancreatită

În studiile clinice pe termen lung cu Victoza au fost raportate cazuri rare (<0,2%) de pancreatită acută. O relație de cauzalitate între Victoza și pancreatită nu poate fi nici confirmată, nici infirmată.

Reacții adverse la nivelul tiroidei

Rata generală a reacțiilor adverse la nivelul tiroidei, în toate studiile pe termen mediu și lung, este de 33,5, 30,0 și 21,7 evenimente la 1000 de pacienți - ani de expunere la liraglutid total, placebo și comparatori total; 5,4, 2,1 și respectiv 0,8 evenimente au fost legate de reacții adverse grave la nivelul tiroidei.

La pacienții tratați cu liraglutid, neoplasmul tiroidian, creșterea calcitoninemiei și gușa sunt cele mai frecvente reacții adverse și au fost raportate la 0,5%, 1% și respectiv 0,8% dintre pacienți.

4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic cu Victoza, un pacient cu diabet zaharat de tip 2 a primit subcutanat o singură supradoză de 17,4 mg (de 10 ori doza de întreținere maximă recomandată de 1,8 mg). Efectele supradozajului s-au manifestat prin greață și vărsături severe, însă nu prin hipoglicemie. Pacientul și-a revenit fără complicații.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidiabetice, exclusiv insuline. Codul ATC: A10BX07

Mecanism de acțiune

Liraglutid este un analog uman al peptidei 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 stimulează secreția de insulină din

celulele beta pancreatice dependent 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 dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV) 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 (cAMP). 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.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid acționează pe durata a 24 de ore și îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea glicemiei à jeun și post-prandiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate clinică

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

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

A mai existat și un studiu deschis, randomizat, controlat, de comparare a liraglutid cu exanatid.

Controlul glicemiei

Victoza în asociere cu metformină, cu glimepiridă sau cu metformină și rosiglitazonă, timp de 26 de săptămâni, a avut ca rezultat scăderi semnificative statistic ($p < 0,0001$) și de durată ale nivelului HbA_{1c}, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (tabelele 2 și 3).

Tabelul 2 Rezultatele a două studii desfășurate pe o durată de 26 de săptămâni. Victoza în asociere cu metformină și Victoza în asociere cu glimepiridă.

Tratament în asociere cu metformină	1,8 mg liraglutid + metformină³	1,2 mg liraglutid + metformină³	placebo + metformină³	glimepiridă² + metformină³
N	242	240	121	242
HbA_{1c} (%) medie				
Inițial	8,4	8,3	8,4	8,4
Modificare față de valoarea inițială	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Proporția pacienților (%) care au obținut HbA_{1c} <7%				
Toți pacienții	42,4	35,3	10,8	36,3
Pacienții tratați anterior cu ADO în monoterapie	66,3	52,8	22,5	56,0
Greutate corporală medie (kg)				
Inițial	88,0	88,5	91,0	89,0

Modificare față de valoarea inițială	-2,79	-2,58	-1,51	0,95
Tratament în asociere cu glimepiridă	1,8 mg liraglutid + glimepiridă²	1,2 mg liraglutid + glimepiridă²	placebo + glimepiridă²	rosiglitazonă¹ + glimepiridă²
N	234	228	114	231
HbA_{1c} (%) medie				
Inițial	8,5	8,5	8,4	8,4
Modificare față de valoarea inițială	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Proporția pacienților (%) care au obținut HbA_{1c} <7%				
Toți pacienții	41,6	34,5	7,5	21,9
Pacienții tratați anterior cu ADO în monoterapie	55,9	57,4	11,8	36,1
Greutate corporală medie (kg)				
Inițială	83,0	80,0	81,9	80,6
Modificare față de valoarea inițială	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazonă, 4 mg/zi; ² glimepiridă 4 mg/zi; ³ metformină 2000 mg/zi

Tabelul 3 Rezultatele a două studii desfășurate pe o durată de 26 de săptămâni. Victoza în asociere cu metformină + rosiglitazonă și Victoza în asociere cu glimepiridă + metformină.

Tratament în asociere cu metformină + rosiglitazonă	1,8 mg liraglutid + metformină² + rosiglitazonă³	1,2 mg liraglutid + metformină² + rosiglitazonă³	placebo + metformină² + rosiglitazonă³	N/A
N	178	177	175	
HbA_{1c} (%) medie				
Inițial	8,56	8,48	8,42	
Modificare față de valoarea inițială	-1,48	-1,48	-0,54	
Proporția pacienților (%) care au obținut HbA_{1c} <7%				
Toți pacienții	53,7	57,5	28,1	
Greutate corporală medie (kg)				
Inițială	94,9	95,3	98,5	
Modificare față de valoarea inițială	-2,02	-1,02	0,60	
Tratament în asociere cu metformină + glimepiridă	1,8 mg liraglutid + metformină² + glimepiridă⁴	N/A	Placebo + metformină² + glimepiridă⁴	Insulină glargin¹ + metformină² + glimepiridă⁴
N	230		114	232
HbA_{1c} (%) medie				
Inițial	8,3		8,3	8,1
Modificare față de valoarea inițială	-1,33		-0,24	-1,09
Proporția pacienților (%)				

care au obținut**HbA_{1c} <7%**

Toți pacienții	53,1	15,3	45,8
----------------	------	------	------

Greutate corporală medie (kg)

Inițială	85,8	85,4	85,2
Modificare față de valoarea inițială	-1,81	-0,42	1,62

¹ Dozarea insulinei glargin a fost determinată în mod deschis și a fost aplicată conform următoarei scheme de ajustare a dozei. Ajustarea dozei de insulină glargin a fost efectuată de către pacient, după ce a fost instruit de către investigator.

Ghid de de ajustare a dozei de insulină glargin

Automonitorizarea 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.

² Metformină 2000 mg/zi; ³ rosiglitazonă 4 mg de două ori pe zi; ⁴ glimepiridă 4 mg/zi.

Proporția pacienților care au obținut reducerea HbA_{1c}

Victoza în asociere cu metformină, cu glimepiridă sau cu metformină și rosiglitazonă, a determinat o creștere semnificativă statistic ($p \leq 0,0001$) a proporției pacienților care au obținut un nivel al 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 Victoza în monoterapie sau 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 post-prandială

Victoza reduce glicemia post-prandială după toate cele trei mese zilnice cu 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

Funcția celulelor beta

Studiile clinice efectuate cu Victoza 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 Victoza, 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

Pe durata studiilor clinice efectuate cu Victoza în asociere cu metformină, cu metformină și glimepiridă sau cu metformină și rosiglitazonă, s-a observat reducerea semnificativă a greutății corporale cu valori cuprinse între 1,0 kg și 2,8 kg.

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

Tensiunea arterială

Pe durata studiilor clinice efectuate, Victoza a redus în medie tensiunea arterială sistolică cu valori cuprinse între 2,3 și 6,7 mmHg față de valoarea inițială și cu 1,9 - 4,5 mmHg față de comparatorul activ.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

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. 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. 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%.

Distribuția

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.

Metabolizarea

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.

Eliminarea

După o doză de liraglutid- $[^3H]$, nu s-a detectat liraglutid intact în urină și fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutid, în urină și 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.

Grupuri speciale de pacienți

Vârșnici: 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 subiecți 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 subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși.

Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la subiecții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Insuficiența renală: Expunerea la liraglutid a fost mai mică la subiecții cu insuficiență renală, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33%, 14%, 27% și respectiv 28%,

la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, CLCr 50-80 ml/min), moderată (CLCr 30-50 ml/min), severă (CLCr <30 ml/min) și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

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 neplurale 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 indirecte 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.

Puneți la loc capacul stiloului injector (pen-ului) pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (din sticlă tip 1) prevăzut cu piston (bromobutil) și un dop (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.

Ambalaje 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 conținutul nu este limpede și incolor.

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 pentru injectare 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 pierderile prin scurgere. De asemenea, se asigură precizia dozării.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 7.0 prezentată în Modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 5.0 a Planului de Management al Riscului (PMR) prezentat în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat

- Când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA

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(LOR) ACTIVE

Un 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 în stilou injector (pen) preumplut.

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 (CĂILE) 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 și NovoTwist.

Acele nu sunt incluse

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu păstrați stiloul injector (pen-ul) cu un ac atașat.

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.

Puneți la loc capacul stiloului injector (pen-ului) 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/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Victoza

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) 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

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL: 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.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome ca și dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Victoza și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Victoza
3. Cum să utilizați Victoza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Victoza
6. Informații suplimentare

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.

Victoza este utilizat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci când:

- metformina sau o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida) în monoterapie, chiar și la doza maximă tolerată, nu este suficientă pentru a vă controla nivelul de glucoză din sânge.
- metformina în asociere cu o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida), sau metformina în asociere cu o glitazonă (cum ar fi rosiglitazona sau pioglitazona) nu sunt suficiente pentru a vă controla nivelul de glucoză din sânge.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VICTOZA

Nu utilizați Victoza

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la liraglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale Victoza (enumerare la pct. 6, „Ce conține Victoza”).

Aveți grijă deosebită atunci când utilizați Victoza

- dacă luați și o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida), este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande testarea nivelului de glucoză din sânge. Acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră să hotărască dacă doza de sulfoniluree trebuie modificată.

Victoza nu trebuie utilizat dacă aveți diabet zaharat de tip 1 sau cetoacidoză diabetică. Victoza nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Utilizarea Victoza nu este recomandată la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și/sau la pacienții cu pareză gastrică diabetică.

Dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum ar fi durere abdominală severă, persistentă, trebuie să contactați medicul dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

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

- insulină. Victoza nu este recomandat dacă utilizați insulină.
- o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida). Când utilizați Victoza în asociere cu o sulfoniluree, este posibil să suferiți de hipoglicemie (scăderea concentrației de zahăr din sânge), deoarece sulfonilureea crește riscul de apariție a hipoglicemiei. Când asociați pentru prima dată aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande scăderea dozei de sulfoniluree. Citiți pct. 4 pentru semnele care vă avertizează asupra scăderii concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie).

Utilizarea Victoza cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Victoza independent de orele de masă.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți, credeți că sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă. Victoza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă Victoza poate afecta fătul.

Nu se cunoaște dacă Victoza se elimină în laptele matern. Victoza nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timp ce conduceți sau utilizați echipamente sau utilaje, trebuie să evitați scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia), deoarece acest lucru poate determina scăderea capacității de concentrare. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să evitați scăderea concentrației de zahăr din sânge.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI VICTOZA

Utilizați întotdeauna Victoza exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul.

- 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 (glicemiei) 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 (intramuscular). Cele mai potrivite locuri de injectare 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 Victoza mai mult decât trebuie

Dacă utilizați Victoza mai mult decât trebuie, contactați imediat medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical. Dacă utilizați prea mult Victoza, este posibil să aveți stări de greață sau vărsături.

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 produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

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

Reacțiile adverse pot apărea cu anumite frecvențe, definite astfel:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează între 1 și 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează între 1 și 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează între 1 și 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse foarte frecvente

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

Reacții adverse frecvente

- 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. Dacă luați deja un medicament care conține sulfoniluree când începeți să luați Victoza, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande scăderea dozei de sulfoniluree.
- Dureri de cap
- Vărsături
- Indigestie
- Inflamația stomacului (gastrită). Semnele includ dureri de stomac, greață și vărsături.
- Boală de reflux gastro-esofagian (BRGE). Semnele includ arsuri la nivelul stomacului.
- Burtă (abdomen) dureroasă sau umflată
- Disconfort abdominal
- Infecție virală la nivelul stomacului
- Constipație
- Gaze (flatulență)
- Apetit alimentar scăzut
- Bronșită
- Răceală

- Amețeli
- Oboseală
- Febră
- Dureri de dinți
- Reacții la nivelul locului de injectare (cum ar fi vânătăie, durere, iritație, mâncărime și erupție pe piele)

Reacții adverse mai puțin frecvente

- Pancreatită

Reacții adverse rare

- Angioedem

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VICTOZA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Victoza 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, dacă este păstrat la o temperatură 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 Victoza dacă soluția nu este clară și incoloră.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Victoza

- Substanța activă este liraglutid. Un 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 clară, 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 ambalaje care conțin 1, 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

Acest prospect a fost aprobat ultima dată în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

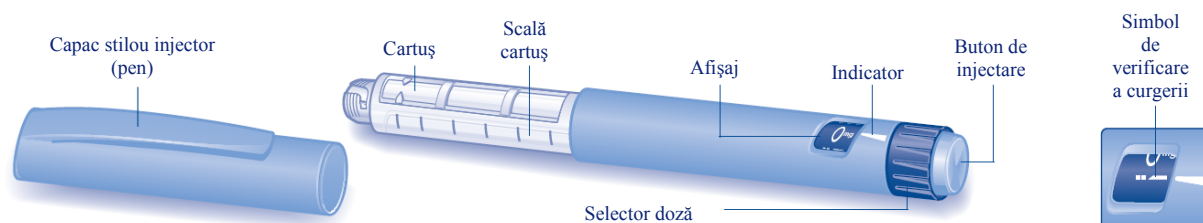
Instrucțiuni de utilizare a stiloului injector (pen-ului) Victoza

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) Victoza.

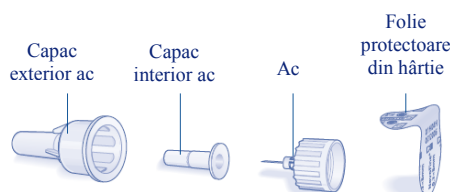
Stiloul injector (pen-ul) Victoza conține liraglutid 18 mg. Puteți selecta doze de 0,6 mg, 1,2 mg și 1,8 mg.

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

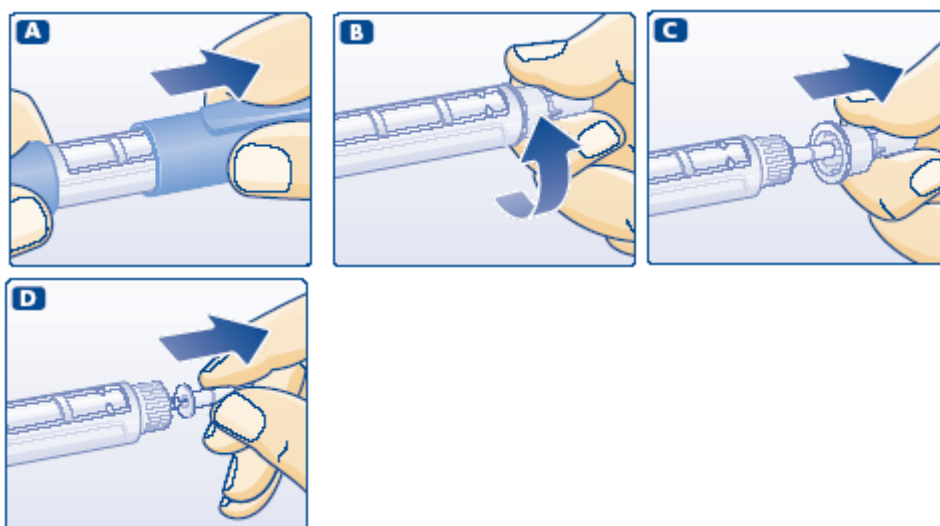
Stiloul injector (pen) Victoza



Ac (exemplu)



Pregătirea stiloului injector (pen-ului) Victoza



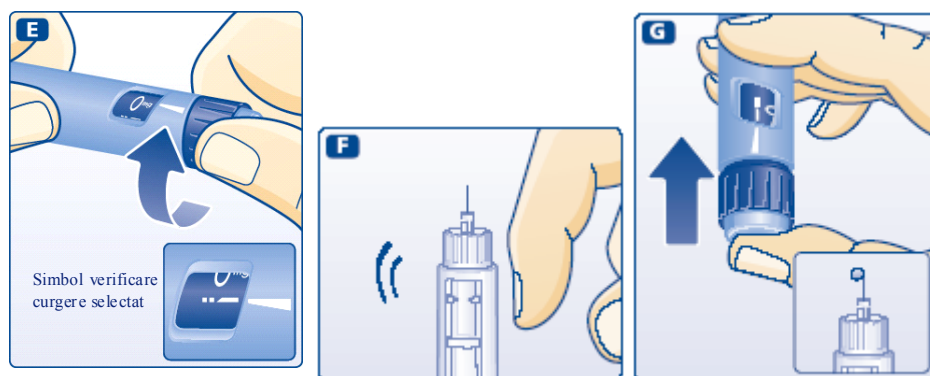
- A. Scoateți capacul stiloului injector (pen-ului).
- B. Îndepărtați folia protectoare din hârtie de pe un ac de unică folosință nou. Înșurubați acul drept și strâns pe stiloul injector (pen).
- C. Scoateți capacul exterior și păstrați-l deoparte.

D. Scoateți capacul interior al acului și aruncați-l.

- △ Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție, pentru a preveni contaminarea.
- △ Aveți grijă să nu îndoiți sau să deteriorați acul.
- △ Nu acoperiți niciodată acul cu capacul interior, dacă l-ați îndepărtat de pe ac. Aceasta reduce riscul de a vă răni cu acul.

Verificarea curgerii

Înainte de utilizarea unui stilou injector (pen) nou, verificați întotdeauna curgerea după cum urmează.



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

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

G. Țineți acul îndreptat în sus și apăsați butonul de injecție până când poziția 0 mg se aliniază cu indicatorul. Repetați pașii de la **E** la **G**, până când în vârful acului apare o picătură de liraglutid. Dacă nu apare nicio picătură după ce efectuați de șase ori operațiunea, înlocuiți acul și repetați de încă șase ori pașii de la **E** la **G**. Dacă picătura de liraglutid tot nu apare, stiloul injector (pen-ul) este defect și 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 de unică folosință nou și verificați curgerea înainte de injecție.

Selectarea dozei

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



- H.** Răsuciți selectorul dozei până când doza necesară se aliniază 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 din dispozitiv.
 Dacă selectorul dozei se oprește înainte ca doza necesară să se alinieze cu indicatorul, înseamnă că nu a mai rămas suficient liraglutid pentru administrarea în totalitate a dozei. Puteți face următoarele:

Împărțiți doza în două injecții:

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

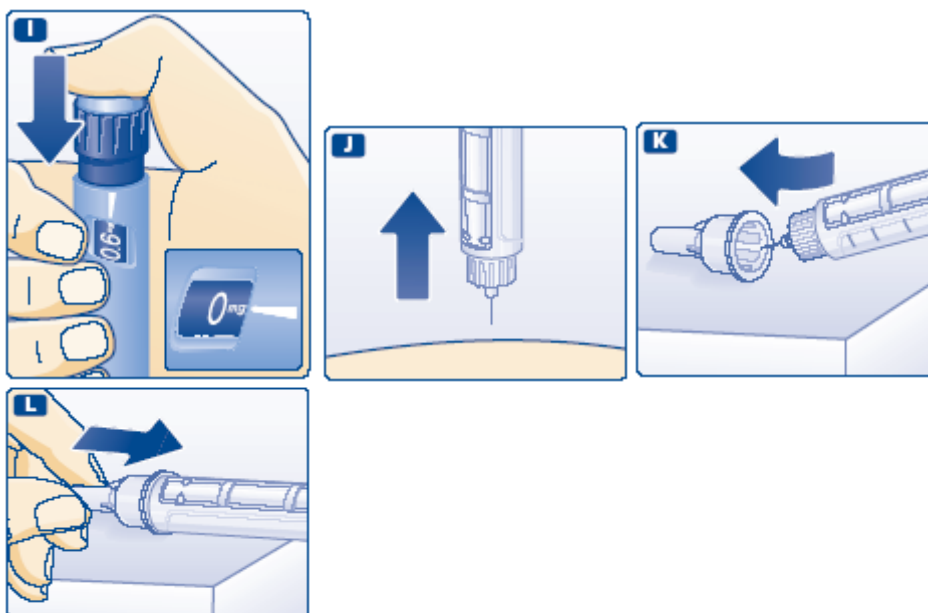
Injectați integral doza folosind un stilou injector (pen) nou:

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.

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

Efectuarea injecției

Introduceți acul în piele folosind tehnica de injectare recomandată de medicul sau de asistenta dumneavoastră. Apoi respectați instrucțiunile de mai jos:



- I.** Injectați prin apăsarea butonului de injectare, până când 0 mg se aliniază cu indicatorul. La injectare, fiți atenți să nu atingeți afișajul cu celelalte degete sau să nu apăsați în lateral selectorul dozei. În caz contrar, procesul de injectare s-ar putea bloca. Țineți apăsat butonul de injectare și lăsați acul sub piele timp de cel puțin șase secunde. Astfel vă asigurați că administrați doza integral.
- J.** Scoateți acul.
Veți putea vedea o picătură de liraglutid în vârful acestuia.
Acest lucru este normal și nu influențează doza pe care tocmai ați administrat-o.
- K.** Introduceți vârful acului în capacul exterior al acului, fără să atingeți capacul exterior al acului.
- L.** După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului. Apoi deșurubați acul. Aruncați acul în condiții de siguranță și acoperiți stiloul injector (pen-ul) cu capacul. Când stiloul injector (pen-ul) se goleşte, aruncați-l fără a avea acul atașat. Vă rugăm să aruncați stiloul injector (pen-ul) și acul în conformitate cu cerințele locale.
- △ Aruncați întotdeauna acul după fiecare injectare și păstrați Victoza fără ac atașat.
 - △ Se previn astfel contaminarea, infectarea sau scurgerea de liraglutid. De asemenea, se asigură precizia dozării.
 - △ Personalul specializat trebuie să fie extrem de precaut în vederea evitării înțepăturilor neintenționate atunci când manipulează ace folosite.

Îngrijirea stiloului injector (pen-ului) Victoza

Stiloul injector (pen-ul) Victoza este precis și sigur de utilizat. Însă trebuie să aveți grijă de el:

- 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 ușor. 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) Victoza.
 - Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Victoza la îndemâna altor persoane, mai ales a copiilor.