

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victoza 6 mg/ml süstelahus pensüstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 6 mg liraglutiidi\*. Üks pensüstel sisaldab 18 mg liraglutiidi 3 ml-s.

\*Inimese glükagoonitaoline peptiid-1 (GLP-1) analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga *Saccharomyces cerevisiae*'s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge ja värvitu või peaaegu värvitu isotooniline lahus; pH=8,15.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Victoza on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele, noorukitele ja 10-aastastele ning vanematele lastele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapiana, kui metformiin on talumatuse või vastunäidustuste tõttu sobimatu;
- lisaks teistele diabeediravimitele.

Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, vere glükoosisalduse kontrolli ja kardiovaskulaarsete episoodide ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Parandamiseks gastrointestinaalset taluvust, on esialgne annus 0,6 mg liraglutiidi päevas. Mitte varem kui ühe nädala pärast tuleks annust suurendada 1,2 mg-ni. Mõnedele patsientidele võib osutada kasulikuks annuse suurendamine 1,2 mg-st 1,8 mg-ni. Vastavalt kliinilisele vastusele ning mitte varem kui ühe nädala möödudes võib vere glükoosi taseme regulatsiooni edasiseks parandamiseks suurendada annust 1,8 mg-ni. Suuremaid päevaseid annuseid kui 1,8 mg ei soovitata.

Kui Victoza't lisatakse sulfonüüluureale või insuliinile, tuleks kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemia ohtu (vt lõik 4.4). Kombineeritud ravi sulfonüüluureaga on näidustatud ainult täiskasvanud patsientidele.

Victoza annuse kohandamiseks pole patsiendil endal vaja glükoosi taset jälgida. Patsiendipoolne vere glükoosisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea ja insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alguses Victozaga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

#### Eripopulatsioonid

*Eakad patsiendid (üle 65-aastased)*

Annust ei ole tarvis kohandada vanusest sõltuvalt (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Ravikogemus puudub lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidel ja Victoza't ei saa seetõttu soovitada nende patsientide raviks (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Annuse kohandamine ei ole soovitatav kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral. Victoza ei ole soovitatav raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Noorukitel ja 10-aastastel ning vanematel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed puuduvad alla 10-aastaste laste kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

### Manustamisviis

Victoza't ei tohi manustada veeni- ega lihasesiseselt.

Victoza't manustatakse üks kord päevas mis tahes kellaajal, sõltumata söögikordadest. Seda võib manustada nahaaluse süstina kõhtu, reide või õlavarde. Süstimiskohta ja -aega võib muuta ilma annust kohandamata. Siiski on soovitatav süstida Victoza't iga päev umbes samal, sobivaimaks peetaval kellaajal. Lisajuhiseid manustamise kohta vt lõigust 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Liraglutiidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Liraglutiid ei asenda insuliini. Insuliinisõltuvatel patsientidel on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Kliinilise kasutamise kogemus puudub NYHA (*New York Heart Association*) IV klassi kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide osas ja seepärast ei soovitata liraglutiidi nendel patsientidel kasutada.

Kasutamise kogemus põletikulist soolehaigust ja diabeetilist gastropareesi põdevate patsientide osas on piiratud. Liraglutiidi kasutamist nendele patsientidele ei soovitata, kuna selle kasutamisega võivad kaasneda seedetraktiga seotud mööduvad kõrvalnähud, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

### Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb liraglutiidi kasutamine katkestada. Kui ägeda pankreatiidi esinemine on tõendatud, ei tohi liraglutiidiga uuesti alustada (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

### Kilpnäärmehaigused

Kliiniliste uuringute käigus esines kilpnäärme kõrvaltoimeid, näiteks struumat ja seda eriti eelnevate kilpnäärme haigustega patsientidel. Seepärast tuleb liraglutiidi nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

### Hüopoglükeemia

Patsientidel, kellele manustatakse liraglutiidi koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib suurened hüopoglükeemia oht (vt lõik 4.8). Hüopoglükeemia riski saab vähendada sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamisega.

## Dehüdratsioon

On teatatud liraglutiidravi saanud patsientide dehüdratsiooni sümptomitest, sealhulgas neerufunktsiooni häirest ja akuutsest neerupuudulikkusest. Liraglutiidiga ravitavaid patsiente tuleb teavitada gastrointestinaalsete kõrvaltoimetega kaasneda võivast dehüdratsiooni võimalikust ohust ja ettevaatusabinõudest, kuidas veekaotust vältida.

## Abiained

Victoza sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* on liraglutiid näidanud väga väikest potentsiaali farmakokineetilisteks koostoimeteks teiste aktiivsete toimeainetega, mis on seotud tsütokroom P450 ja plasmavalkude sidumisega.

Liraglutiidi põhjustatud mõningane mao tühjenemise aeglustumine võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist. Koostoime uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist imendumise aeglustumist ja seepärast ei ole vaja annust kohandada. Üksikutel liraglutiidravi saanud patsientidel esines vähemalt üks raske kõhulahtisuse juhtum. Kõhulahtisus võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist.

## Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Koostoimet ei ole uuritud. Ei saa välistada kliiniliselt olulist koostoimet halva lahustuvuse või kitsa terapeutilise indeksiga toimeainetega, nagu varfariin. Liraglutiidravi alustamisel on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR – *International Normalised Ratio*).

## Paratsetamool

Liraglutiid ei muutnud paratsetamooli üldist ekspositsiooni pärast 1000 mg üksikannust. Paratsetamooli  $C_{max}$  vähenes 31% ja mediaanne  $t_{max}$  pikenes kuni 15 min. Annuse kohandamine paratsetamooli samaaegseks kasutamiseks pole vajalik.

## Atorvastatiin

Liraglutiid ei muutnud atorvastatiini üldist ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral pärast atorvastatiini 40 mg üksikannuse manustamist. Seega pole atorvastatiiniannust koos liraglutiidiga kasutamisel vaja kohandada. Koos liraglutiidiga kasutamisel vähenes atorvastatiini  $C_{max}$  38% ja mediaanne  $t_{max}$  pikenes ühelt tunnilt kolmele.

## Griseofulviin

Liraglutiid ei muutnud griseofulviini üldist ekspositsiooni pärast griseofulviini 500 mg üksikannuse manustamist. Griseofulviini  $C_{max}$  suurenes 37%, samas kui mediaanne  $t_{max}$  ei muutunud. Griseofulviini ning teiste madala lahustuvuse ja kõrge läbitavusega ühendite annuste kohandamine pole vajalik.

## Digoksiin

Digoksiini 1 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas digoksiini AUC vähenemist 16%;  $C_{\max}$  vähenes 31%. Digoksiini mediaanne  $t_{\max}$  pikenes ühelt tunnilt 1,5 tunnile. Digoksiini annuse kohandamine pole nende tulemuste põhjal vajalik.

## Lisinopriil

Lisinopriili 20 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas lisinopriili AUC vähenemist 15%;  $C_{\max}$  vähenes 27%. Koos liraglutiidiga kasutatud lisinopriili mediaanne  $t_{\max}$  pikenes 6 tunnilt 8 tunnile. Lisinopriili annuse kohandamine pole nende tulemuste põhjal vajalik.

## Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Rasestumisvastase ravimi üksikannuse manustamisele järgnenud liraglutiiidi manustamine vähendas etinüülöstradioli ja levonorgestreeli  $C_{\max}$  vastavalt 12% ja 13%. Koos liraglutiidiga pikenes mõlema komponendi  $t_{\max}$  1,5 tundi. Kliiniliselt olulist mõju etinüülöstradioli või levonorgestreeli üldisele ekspositsioonile ei esinenud. Seetõttu eeldatakse, et manustamine koos liraglutiidiga ei kahjusta rasestumisvastaste ravimite toimet.

## Insuliin

Manustades stabiilses seisundis 2. tüüpi diabeediga patsientidele ühekordse annusena 0,5 Ü/kg detemirinsuliini koos 1,8 mg liraglutiidiga ei täheldatud liraglutiiidi ja detemirinsuliini vahelist farmakokineetilist ega farmakodünaamilist koostoimet.

## Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Liraglutiiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Liraglutiiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, selle asemel soovitatakse kasutada insuliini. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb liraglutiidravi katkestada.

### Imetamine

Pole teada, kas liraglutiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et liraglutiiidi ja sarnase struktuuriga metaboliitide eritumine piima on madal. Mittekliinilised uuringud on näidanud ravi seotust piima imevate vastsündinud rotipoegade kasvu aeglustumisega (vt lõik 5.3). Ravikogemuste puudumise tõttu ei tohi Victoza't rinnaga toitmise ajal kasutada.

### Fertiilsus

Peale elujõuliste implantatsioonide arvu väikse vähenemise ei täheldatud loomkatsetes fertiilsuse suhtes kahjulikke toimeid.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Victoza ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsientidele tuleks soovitada ettevaatusabinõude rakendamist, vältimaks hüpoglükeemiat autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal, eriti kui Victoza't kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Viie pikaajalise IIIa faasi kliinilise uuringu käigus sai üle 2500 täiskasvanud patsiendi kas ainult Victoza-ravi või Victoza-ravi kombineerituna metformiini, sulfonüüluurea (koos metformiiniga või ilma) või metformiini ja rosiglitasoniga.

Kliiniliste uuringute käigus täheldati kõrvaltoimetest kõige sagedamini seedetrakti häireid: iiveldust ja kõhulahtisust esines väga sageli, samas kui oksendamist, kõhukinnisust, kõhuvalu ja seedehäireid esines sageli. Need seedetraktiga seotud kõrvaltoimed võivad ilmned sagedamini ravi algusjärgus. Tavaliselt vähenevad need reaktsioonid ravi jätkudes mõne päeva või nädala jooksul. Sageli esines ka peavalu ja nina-neelupõletikku. Lisaks esines hüpoglükeemiat sageli, ka väga sageli, kui liraglutidi kasutati koos sulfonüüluureaga. Tõsist hüpoglükeemiat täheldati peamiselt ravimi kasutamisel koos sulfonüüluureaga.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud pikaajaliste IIIa faasi kontrollitud uuringute ning LEADER uuringu (pikaajaline kardiovaskulaarsete tulemuste uuring) jooksul teatatud kõrvaltoimed ja spontaansed (turuletuleku järgsed) teated. Kõigi kõrvaltoimete sagedus on arvatud nende IIIa faasi uuringutes ilmlemise alusel.

Esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1 Pikaajaliste IIIa faasi kontrollitud uuringute ja pikaajalise kardiovaskulaarsete tulemuste uuringu (LEADER) käigus tuvastatud kõrvaltoimed ning spontaanselt (turuletuleku järgselt) teatatud kõrvaltoimed**

MedDRA Organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Nina-neelupõletik Bronhiit			
Immuunsüsteemi häired				Anafülakti- lised reakt- sioonid	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpoglükeemia Anoreksia Söögiisu vähenemine	Dehüdratsioon		
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus	Düsgeusia		
Südame häired		Südame löögisageduse tõus			

MedDRA Organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhu- lahtisus	Oksendamine Seedehäire Valud ülakõhus Kõhukinnisus Gastriit Kõhupuhitus Kõhu paisumine Gastro- ösofageaalne reflukshaigus Ebamugavus- tunne kõhus Hambavalu	Aeglustunud mao tühjenemine	Peensoole sulgus	Pankreatiit (sh nekrootiline pankreatiit)
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivid Sapipõiepõle- tik		
Naha ja naha aluskoe kahjustused		Lööve	Nõgestõbi Kihelemine		
Neerude ja kuseteede häired			Neeru- funktsiooni häire Neeru- puudulikkus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Süstekoha reaktsioonid	Halb enesetunne		
Uuringud		Lipaasi taseme tõus* Amülaasi taseme tõus*			

\*Saadud ainult kontrollitud IIIB ja IV faasi uuringutest, kus neid mõõdeti.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes tuvastatud hüpoglükeemia esinemissagedus oli liraglutidi kasutamisel monoterapiiana madalam kui patsientidel, keda raviti võrdlusravimiga (glimepiriidiga). Kõige sagedamini esinesid kõrvaltoimetest seedetrakti häired ning infektsioonid ja infestatsioonid.

#### *Hüpoglükeemia*

Enamik kliiniliste uuringute käigus esinenud hüpoglükeemia juhtudest olid kerged. Liraglutidi monoterapiiana kasutamise uuringutes ei ilmnenu ühtegi tõsise hüpoglükeemia juhtu. Tõsist hüpoglükeemiat võib esineda aeg-ajalt ja seda on täheldatud peamiselt liraglutidi kasutamisel koos sulfonüüluureaga (0,02 juhtu patsiendiaasta kohta). Üksikuid juhte (0,001 juhtu patsiendiaasta kohta) täheldati liraglutidi manustamisel koos muude suu kaudu võetavate diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluuread. Hüpoglükeemia risk on väike basaalsuliini ja liraglutidi kooskasutamisel (1,0 juhtu patsiendiaasta kohta, vt lõik 5.1). LEADER uuringus oli tõsise hüpoglükeemia juhtude esinemissagedus liraglutidi puhul väiksem kui platseebo puhul (1,0 võrreldes 1,5 juhuga 100 patsiendiaasta kohta; hinnanguline esinemissagedus 0,69 [0,51 kuni 0,93] (vt lõik 5.1). Patsientidel, keda raviti seguinsuliiniga uuringu algul ning vähemalt järgneva 26 nädala jooksul, oli tõsise hüpoglükeemia esinemissagedus nii liraglutidi kui ka platseebo puhul 2,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

### *Seedetrakti häired*

Liraglutiidi kombineerimisel metformiiniga esines 20,7%-l patsientidest vähemalt üks iiveldusjuht ning 12,6%-l patsientidest vähemalt üks kõhulahtisuse juht. Liraglutiidi kombineerimisel sulfonüüluureaga oli 9,1%-l patsientidest vähemalt üks iiveldusjuht ning 7,9%-l patsientidest vähemalt üks kõhulahtisuse juht. Enamik juhtudest olid kerged kuni mõõdukad ja esinesid annusest sõltuval moel. Iivelduse sagedus ja raskus vähenes enamasti ravi jätkudes.

Seedetrakti häired võivad sagedamini esineda üle 70 aasta vanustel patsientidel, keda ravitakse liraglutiidiga. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vastavalt 60...90 ml/min ja 30...59 ml/min) patsientidel võib olla rohkem seedetrakti toimeid liraglutiidravi ajal.

### *Sapikivid ja sapipõiepõletik*

Liraglutiidi pikaajalistes, IIIa faasi kontrollitud kliinistes uuringutes on üksikjuhtudel teatatud sapikividest (0,4%) ja sapipõiepõletikust (0,1%). LEADER uuringus oli sapikivide ja sapipõiepõletiku esinemissagedus vastavalt 1,5% ja 1,1% liraglutiidi puhul ning 1,1% ja 0,7% platseebo puhul (vt lõik 5.1).

### *Katkestamine*

Pikaajalistes kontrollitud uuringutes (26 nädalat või kauem) oli kõrvaltoimetest põhjustatud katkestamise juhte 7,8% liraglutiidravi saanud patsientide osas ja 3,4% võrdlusravimit saanute osas. Kõige sagedamini põhjustasid liraglutiidravi katkestamise iiveldus (2,8% patsientidest) ja oksendamine (1,5%).

### *Süstekoha reaktsioonid*

Pikaajaliste (26 nädalat või rohkem) kontrollitud uuringute käigus tekkis süstekoha reaktsioone umbes 2%-l Victoza't saanud patsientidest. Need reaktsioonid olid tavaliselt kerged.

### *Pankreatiit*

Victoza pikaajaliste, III faasi kontrollitud kliiniliste uuringute käigus esines üksikuid ägeda pankreatiidi juhte (<0,2%). Pankreatiidist on teatatud ka turuletulekujärgselt. LEADER uuringus oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,4% liraglutiidi puhul ning 0,5% platseebo puhul (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### *Allergilised reaktsioonid*

Victoza turuloleku ajal on teatatud allergilistest reaktsioonidest, sh nõgestõbi, punetus, kihelemine. Victoza turuloleku ajal on teatatud mõnest koos lisanähtudega esinenud anafülaktilisest reaktsioonist, nagu hüpotensioon, südamepekslemine, düspnoe ja ödeem. Victoza pikaajaliste kliiniliste uuringute käigus on ette tulnud üksikuid angioödeemi juhte (0,05%).

### *Lapsed*

Üldiselt oli noorukitel ja 10-aastastel ning vanematel lastel esinenud kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste võrreldav täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega. Kinnitatud hüpoglükeemia episoodide määr oli kõrgem liraglutiidi rühmas (0,58 juhtu patsiendiaasta kohta) võrreldes platseeboga (0,29 juhtu patsiendiaasta kohta). Enne kinnitatud hüpoglükeemia episoodi insuliiniga ravitud patsientidel oli nende episoodide määr kõrgem liraglutiidi rühmas (1,82 juhtu patsiendiaasta kohta) kui platseeborühmas (0,91 juhtu patsiendi aasta kohta). Tõsise hüpoglükeemia episoodide liraglutiidravi saanud rühmas ei esinenud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.



## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turuloleku ajal on teatatud kuni 40-korda (72 mg) säilitusannust ületavatest annustest. Teatatud juhtumid hõlmasid rasket iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust ja rasket hüpoglükeemiat.

Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliiniliste nähtude ja sümptomite kohast toetavat ravi. Patsienti tuleb jälgida dehüdratsiooni kliiniliste nähtude suhtes ja jälgida ka veresuhkru taset.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid. ATC kood: A10BJ02.

#### Toimemehhanism

Liraglutiid on glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoog, millel on 97%-line järjestuse homoloogia inimese GLP-1 suhtes, mis seob ja aktiveerib GLP-1 retseptorit. GLP-1 retseptor on endogeense sisesekretsiooni hormooni GLP-1 sihtmärk. GLP-1 võimendab glükoosist sõltuva insuliini sekretsiooni pankrease beetarakkudest. Erinevalt endogeensest GLP-1-st sobib liraglutiid oma farmakokineetilise ja farmakodünaamilise profiili poolest manustada inimestele üks kord päevas. Pärast nahaalust manustamist põhineb pikendatud toimeprofiil kolmel mehhanismil: omavaheline seondumine, mille tagajärjeks on aeglane imendumine; seondumine albumiiniga; ja suurem ensümaatilise stabiilsus dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) ja neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüümide suhtes, mille tagajärjeks on pikk plasma poolväärtusaeg.

Liraglutiidi toime vahendajaks on spetsiifiline koostoime GLP-1 retseptoritega, mis tingib tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) aktiivsuse suurenemise. Liraglutiid stimuleerib insuliini sekretsiooni glükoosist sõltuval moel. Samal ajal vähendab liraglutiid glükagooni liigsekretsiooni, samuti glükoosist sõltuval moel. Seega, kui vereglükoos on kõrge, stimuleeritakse insuliini sekretsiooni ja pärssitakse glükagooni sekretsiooni. Hüpopglükeemia ajal vähendab liraglutiid, ümberpöörduvalt, insuliini sekretsiooni ega pärssi glükagooni sekretsiooni. Vereglükoosi alandamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist. Liraglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi mehhanismide abil, mis soodustavad nälgatunde ja energiatarbe vähenemist. GLP-1 on söögiisu ja toidu omastamise füsioloogiline regulaator, kuid selle toimemehhanism ei ole lõplikult selge.

Loomkatsetes ilmnes, et liraglutiidi perifeersel manustamisel mõjutab see spetsiifilisi ajupiirkondi, mis osalevad söögiisu regulatsioonis. GLP-1 retseptori (GLP-1R) spetsiifilise aktiveerimise kaudu mõjutab liraglutiid olulisi signaale, mis suurendavad küllastustunnet ja vähendavad nälgatunnet, põhjustades sellega kehakaalu langust.

GLP-1 retseptoritel on samuti spetsiifilised asukohad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Hiire ateroskleroosi mudelites hoidis liraglutiid ära aterosklerootiliste naastude progresseerumise aordis ja vähendas põletikku naastude piirkonnas ning sellel oli kasulik toime plasma lipiididele. Liraglutiid ei vähendanud naastude suurust juba moodustunud naastudes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Liraglutiidil on 24-tunnine toimeaeg ning ta parandab vere glükoosisisalduse kontrolli, alandades paastuglükoosi ja söömisjärgse glükoosi taset 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nii vere glükoosisisalduse kontrolli paranemine, kui ka kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse vähenemine, on 2. tüüpi diabeedi ravi lahutamatu osa.

Liraglutiidi glükeemilise mõju hindamiseks viidi läbi viis topeltpimedat randomiseeritud kontrollitud IIIa faasi kliinilist täiskasvanute uuringut (Tabel 2). Võrreldes platseeboga parandas liraglutiidravi kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral glükeeritud hemoglobiini A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), paastuglükoosi ja söögijärgse glükoosi taset.

Nimetatud uuringutes osales 3978 2. tüüpi diabeeti põdevat patsienti (2501 said liraglutiidravi), neist 53,7% olid mehed ja 46,3% naised, 797 patsienti (508 said liraglutiidravi) olid vähemalt 65-aastased ja 113 (66 said liraglutiidravi) olid vähemalt 75-aastased.

Lisaks viidi läbi 4 avatud randomiseeritud kontrollitud uuringut, millega hõlmati kokku 1901 patsienti (vastavalt 464, 658, 323 ja 177 patsienti uuringu kohta) ja üks topeltpime, randomiseeritud, kontrollitud kliiniline uuring 2. tüüpi diabeedi ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidega (279 patsienti).

Liraglutiidiga viidi läbi ka ulatuslik kardiovaskulaarsete tulemuste uuring (LEADER uuring), milles osales 9340 2. tüüpi diabeeti põdevat kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsienti.

- Vere glükoosisisalduse kontroll

#### *Monoteraapia*

Võrreldes 8 mg glimepiriidi saanud patsientidega andis liraglutiidi 52-nädalane monoteraapia statistiliselt olulise ja pideva HbA<sub>1c</sub> vähenemise (-0,84% liraglutiid 1,2 mg, -1,14% liraglutiid 1,8 mg vs -0,51% võrdlusravim) varem dieedi ja füüsilise koormusega või poole maksimaalannusega suukaudsete diabeediravimite monoteraapiaga ravitud patsientidel (tabel 2).

#### *Kombinatsioonid suukaudsete diabeediravimitega*

Võrreldes platseebot saanud patsientidega andis liraglutiidi 26-nädalane kombineeritud ravi metformiini, glimepiriidi või metformiini ja rosiglitasoniga või SGLT2i ± metformiiniga statistiliselt olulisi tulemusi ning pideva HbA<sub>1c</sub> vähenemise (tabel 2).

**Tabel 2 Liraglutiid III faasi kliinistes uuringutes monoteraapiana (52 nädalat) ja kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega (26 nädalat)**

	N	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	Keskmine HbA <sub>1c</sub> muutus algväärtusest (%)	Patsiendid, kes saavutasid HbA <sub>1c</sub> <7% (%)	Kehakaalu keskmine algväärtus (kg)	Keskmine kehakaalu muutus algväärtusest (kg)
<b><i>Monoteraapia</i></b>						
Liraglutiid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 <sup>1</sup> ; 58,3 <sup>3</sup>	92,1	-2,05**
Liraglutiid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 <sup>1</sup> ; 62,0 <sup>3</sup>	92,6	-2,45**
Glimepiriid 8 mg/ööpäev	248	8,23	-0,51	27,8 <sup>1</sup> ; 30,8 <sup>3</sup>	93,3	1,12
<b><i>Lisatuna metformiinile (2000 mg/ööpäev)</i></b>						
Liraglutiid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 <sup>†</sup>	35,3 <sup>1</sup> ; 52,8 <sup>2</sup>	88,5	-2,58**
Liraglutiid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 <sup>†</sup>	42,4 <sup>1</sup> ; 66,3 <sup>2</sup>	88,0	-2,79**
Platseebo	121	8,4	0,09	10,8 <sup>1</sup> ; 22,5 <sup>2</sup>	91,0	-1,51
Glimepiriid 4 mg/ööpäev	242	8,4	-0,98	36,3 <sup>1</sup> ; 56,0 <sup>2</sup>	89,0	0,95
<b><i>Lisatuna glimepiriidile (4 mg/ööpäev)</i></b>						
Liraglutiid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 <sup>1</sup> ; 57,4 <sup>2</sup>	80,0	0,32**
Liraglutiid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 <sup>1</sup> ; 55,9 <sup>2</sup>	83,0	-0,23**
Platseebo	114	8,4	0,23	7,5 <sup>1</sup> ; 11,8 <sup>2</sup>	81,9	-0,10
Rosiglitason 4 mg/ööpäev	231	8,4	-0,44	21,9 <sup>1</sup> ; 36,1 <sup>2</sup>	80,6	2,11

	N	HbA <sub>1c</sub> keskmine algväärtus (%)	Keskmine HbA <sub>1c</sub> muutus algväärtusest (%)	Patsiendid, kes saavutasid HbA <sub>1c</sub> <7% (%)	Kehakaalu keskmine algväärtus (kg)	Keskmine kehakaalu muutus algväärtusest (kg)
<b>Lisatuna metformiinile (2000 mg/ööpäev) + rosiglitasonile (4 mg kaks korda ööpäevas)</b>						
Liraglutiid 1,2 mg	177	8,48	-1,48**	57,5 <sup>1</sup>	95,3	-1,02**
Liraglutiid 1,8 mg	178	8,56	-1,48**	53,7 <sup>1</sup>	94,9	-2,02**
Platseebo	175	8,42	-0,54	28,1 <sup>1</sup>	98,5	0,60
<b>Lisatuna metformiinile (2000 mg/ööpäev) + glimepiriid (4 mg/ööpäev)</b>						
Liraglutiid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 <sup>1</sup>	85,8	-1,81**
Platseebo	114	8,3	-0,24	15,3 <sup>1</sup>	85,4	-0,42
Glargininsuliin <sup>4</sup>	232	8,1	-1,09	45,8 <sup>1</sup>	85,2	1,62
<b>Lisatuna SGLT2i<sup>5</sup> ± metformiin (≥1500 mg/ööpäev)</b>						
Liraglutiid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Platseebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

\*Paremus (p<0,01) vs aktiivne võrdlusravim; \*\*Paremus (p<0,0001) vs aktiivne võrdlusravim;

\*\*\*Paremus (p<0,001) vs aktiivne võrdlusravim; †Samaväärsus (p<0,0001) vs aktiivne võrdlusravim

<sup>1</sup>kõik patsiendid; <sup>2</sup>eelnev suukaudsete diabeediravimite monoterapia; <sup>3</sup>eelnevalt dieediga ravitud patsiendid

<sup>5</sup>Victoza lisatuna SGLT2i uuriti kõigi kinnitatud SGLT2i annuste korral

<sup>4</sup>glargininsuliini annustati avatud uuringus ja vastavalt glargininsuliini tiitrimisjuhendile.

Glargininsuliini annuse tiitrimine toimus uuringu läbiviija juhendamisel:

#### Glargininsuliini tiitrimisjuhend

Isemõõdetud paastuglukoos	Glargininsuliiniannuse suurendamine (RÜ)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Eesmärk	Annuse täpsustamist ei toimunud
>5,5 ja ≤6,7 mmol/l (>100 ja <120 mg/dl)	0 – 2 RÜ <sup>a</sup>
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 RÜ

<sup>a</sup> Vastavalt eelmise visiidi jooksul juhendajalt saadud soovitudele ja sõltuvalt näiteks sellest, kas patsient oli kogenud hüpoglükeemiat.

#### Kombinatsioonis insuliiniga

Ühes 104 nädalat kestnud kliinilises uuringus saavutasid HbA<sub>1c</sub><7,0%-lise eesmärkväärtuse 57% 2. tüüpi diabeediga patsientidest, keda raviti degludek-insuliini ja metformiini kombinatsiooniga.

Ülejäänud patsiendid jätkasid 26-nädalases avatud uuringus, milles senisele ravile lisati randomiseeritud kas liraglutiidi või aspartinsuliini üksikannus (kõige suurema söögikorra juurde). Degludek-insuliin + liraglutiidi harus vähendati insuliini annust 20%, et minimeerida hüpoglükeemia ohtu. Liraglutiidi lisamine andis statistiliselt oluliselt suurema HbA<sub>1c</sub> languse (-0,73% liraglutiidi rühmas vs -0,40% võrdlusrühmas) ja kehakaalu languse (-3,03 vs 0,72 kg). Hüpoglükeemia episoodide (patsiendiaasta kohta) oli statistiliselt oluliselt vähem liraglutiidi lisamisel võrreldes aspartinsuliini üksikannuse lisamisega (1,0 vs 8,15; suhe: 0,13; 95% CI: 0,08 kuni 0,21).

Ühes 52 nädalat kestnud kliinilises uuringus, kus patsiendid ei saavutanud glükeemilist eesmärki ainult liraglutiid 1,8 mg ja metformiiniga, saadi detemirinsuliini lisamisega HbA<sub>1c</sub> vähenemine 0,54% algväärtusest võrreldes 0,20% langusega liraglutiid 1,8 mg ja metformiini kontrollgrupis. Kehakaalu kaotus oli püsiv. Esines väike kergete hüpoglükeemiliste episoodide arvu kasv (0,23 vs 0,03 juhtu patsiendiaasta kohta).

LEADER uuringus (vt alalõik „Kardiovaskulaarne hinnang“) said 873 patsienti seguinsuliini (koos või ilma suukaudse diabeediravimita/-ravimiteta) uuringu alustamisel ja vähemalt järgneva 26 nädala jooksul. Keskmine HbA<sub>1c</sub> uuringu algul oli liraglutiidi ja platseebo puhul 8,7%. 26. nädalal oli HbA<sub>1c</sub> hinnanguline keskmine muutus -1,4% liraglutiidi puhul ja -0,5% platseebo puhul, hinnangulise ravierinevusega -0,9 [-1,00; -0,70]<sub>95% CI</sub>. Liraglutiidi ohutusprofiil kombineerituna seguinsuliiniga oli üldiselt võrreldav platseebo ja seguinsuliini kombinatsiooni puhul täheldatuga (vt lõik 4.8).

### *Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel*

Ühes topeltpimedas kontrollitud uuringus uuriti insuliinile ja /või suukaudsetele diabeediravimitele lisatud 1,8 mg liraglutiidi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga 2. tüüpi diabeediga ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel. Liraglutiidravi osutus platseeboga võrreldes paremaks, langetades 26-nädalase ravi järel HbA<sub>1c</sub> vastavalt -1,05% vs -0,38%. Oluliselt rohkem liraglutiid-ravi saanud patsiente saavutas HbA<sub>1c</sub> alla 7% võrreldes platseeborühmaga (52,8% vs 19,5%). Mõlemas rühmas täheldati kehakaalu langust – vastavalt -2,4 kg liraglutiidiga ja -1,09 kg platseeboga.

Hüpoplükeemiaepisoodide risk oli võrreldav mõlemas rühmas. Liraglutiidi ohutusprofiil oli üldiselt sarnane teistes liraglutiidiuuringutes leitud.

- HbA<sub>1c</sub> vähenemise saavutanud patsientide osakaal

Liraglutiidi 52-nädalane monoterapia andis statistiliselt oluliselt suurema HbA<sub>1c</sub>≤6,5% saavutanud patsientide osakaalu, võrreldes patsientidega, kes manustasid glimepiriidi (37,6% liraglutiid 1,8 mg ja 28,0% liraglutiid 1,2 mg vs 16,2% võrdlusravim).

Liraglutiidi 26-nädalane metformiini, glimepiriidi, metformiini ja rosiglitasoniga või SGLT2i ± metformiiniga kombineeritud ravi andis statistiliselt oluliselt suurema HbA<sub>1c</sub>≤6,5% saavutanud patsientide osakaalu, võrreldes patsientidega, kes manustasid üksnes neid toimeaineid.

- Paastuplasma glükoos

Ravi ainult liraglutiidi ja kombineeritud ravi koos ühe või kahe suukaudse diabeediravimiga tõi kaasa glükoosi vähenemise paastuplasmas 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Kirjeldatud glükoosi taseme alanemine ilmnes ravi esimese kahe nädala jooksul.

- Söögijärgne glükoos

Liraglutiid vähendab söögijärgse glükoosi taset kõigi kolme igapäevase söögikorra kohta 31–49 mg/dl võrra (1,68–2,71 mmol/l).

- Beetarakkude funktsioon

Liraglutiidiga tehtud kliinilised uuringud on näidanud beetarakkude funktsiooni paranemist, mille aluseks on sellised näitajad nagu beetarakkude funktsiooni homöostaasi mudeli hindamine (HOMA-B) ning proinsuliini ja insuliini suhe. Pärast 52-nädalast ravi liraglutiidiga paranes 2. tüüpi diabeediga patsientide alamrühmas (n=29) esimese ja teise faasi insuliini eritumine.

- Kehakaal

Liraglutiidravi kombinatsioonis metformiini, metformiini ja glimepiriidi, metformiini ja rosiglitasoni või SGLT2i koos või ilma metformiinita seostus pideva kaalulangusega vahemikus 0,86 kuni 2,62 kg võrreldes platseeboga.

Suuremat kaalukaotust täheldati uuringueelse suurema kehamassiindeksi (BMI) korral.

- Kardiovaskulaarne hinnang

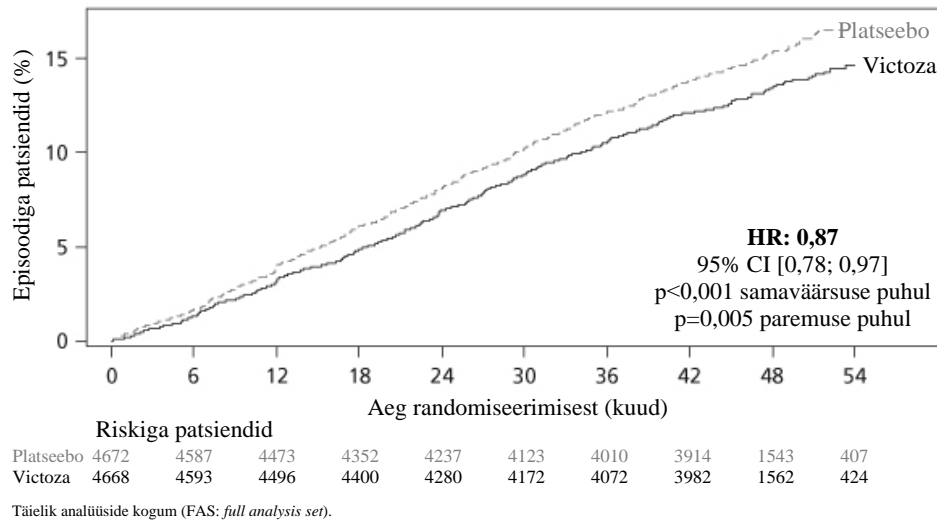
Kõigist keskmistest ja pikaajalistest II ja III faasi uuringutest (kestus 26 kuni 100 nädalat), milles osales 5607 patsienti (3651 olid liraglutiidravil) saadud tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (kardiovaskulaarne surm, müokardi infarkt, insult) *post hoc* analüüs ei näidanud liraglutiidi kasutamisel kardiovaskulaarse riski suurenemist (esinemissageduste suhe 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)) võrreldes teiste võrdluspreparaatidega.

Liraglutiidi mõju ja toime hindamise uuring diabeedi kardiovaskulaarsetele tagajärgedele (LEADER, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) oli mitmekeskuseline, platseebokontrolliga, topeltpime kliiniline uuring. 9340 patsienti jaotati lisaks HbA<sub>1c</sub> ning kardiovaskulaarsete (CV) riskifaktorite tavaravile juhuslikult kas liraglutiidi rühma (4668) või platseeborühma (4672). Esmane tulemusnäitaja või seisund uuringu lõpus saavutati 99,7% liraglutiidi rühmas osalejatest ning 99,6% platseeborühmas osalejatest. Jälgimisperiod oli minimaalselt 3,5 aastat ning maksimaalselt kuni 5 aastat. Uuringupopulatsioon hõlmas patsiente vanuses ≥65 aastat (n=4329) ja ≥75 aastat (n=836) ning patsiente kerge (n=3907), mõõduka (n=1934)

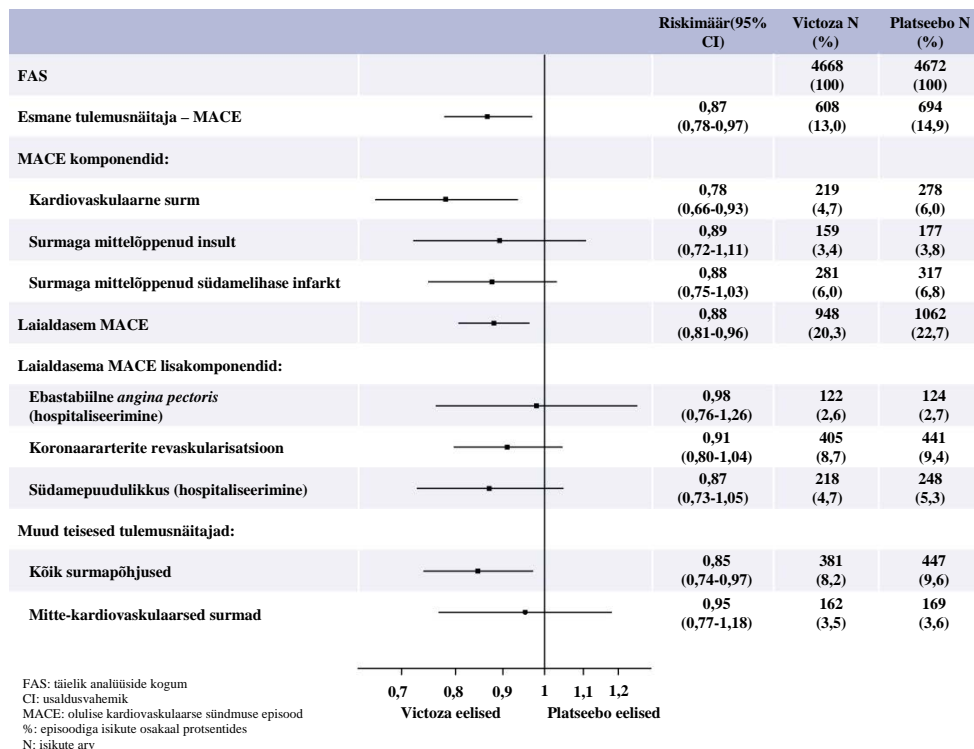
või raske (n=224) neerukahjustusega. Keskmine vanus oli 64 aastat ja keskmine kehamassiindeks (BMI) oli 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Keskmine diabeedi kestvus oli 12,8 aastat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE: kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult). Liraglutiidil oli eelis MACE vältimisel võrreldes platseeboga (joonis 1). Hinnanguline riskimäär oli järjekindlalt alla 1 kõigi 3 MACE komponendi osas.

Liraglutiid vähendas ka märkimisväärselt laialdasema MACE riski (esmane MACE, ebastabiilne *angina pectoris*, mis viib hospitaliseerimiseni, koronaararterite revaskularisatsioon või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu) ja teisi teiseseid tulemusnäitajaid (joonis 2).



**Joonis 1: Kaplan-Meieri ajadiagramm esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (MACE) – FAS populatsioon**



**Joonis 2: Foresti analüüsi diagramm individuaalse kardiovaskulaarse episoodi tüüpide kohta -- FAS populatsioon**

Lisatuna tavaravile täheldati liraglutiidi puhul märkimisväärset ja püsivat HbA<sub>1c</sub> vähenemist algväärtusest 36. kuuni võrreldes platseeboga (-1,16% vs -0,77%; hinnanguline ravierinevus [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Vajadus ravi tugevdamiseks insuliiniga vähenes 48% võrra liraglutiidi puhul võrreldes platseeboga insuliini varem mittesaanud patsientidel uuringu algul (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Vererõhk ja südame löögisagedus

IIIa faasi uuringute jooksul langetas liraglutiid süstoolset vererõhku keskmiselt 2,3 kuni 6,7 mmHg võrra algväärtusest ning võrreldes võrdlusravimiga oli alanemine 1,9 kuni 4,5 mmHg.

Liraglutiidiga läbiviidud pikaajalistes kliinilistes uuringutes, sh LEADER uuringus, täheldati südame löögisageduse tõusu keskmiselt 2 kuni 3 löögi võrra minutis võrrelduna algväärtusega. LEADER uuringus ei täheldatud südame löögisageduse tõusu tõttu pikaajalist kliinilist mõju kardiovaskulaarsete episoodide riskile.

- Mikrovaskulaarne hinnang

LEADER uuringus hõlmasid mikrovaskulaarsed episoodid nefropaatiat ja retinopaatiat. Esimese mikrovaskulaarse episoodi tekkeni kuluva aja analüüsil liraglutiid vs platseebo saadi riskitiheduse suhteks (HR, *hazard ratio*) 0,84 [0,73, 0,97]. HR liraglutiidi puhul võrreldes platseeboga oli 0,78 [0,67, 0,92] esimese nefropaatia episoodi tekkeni ning 1,15 [0,87, 1,52] esimese retinopaatia episoodi tekkeni.

- Immunogeensus

Kuna ravim sisaldab potentsiaalselt immunogeensete omadustega proteiine või peptiide, võivad patsiendil liraglutiidravi järgselt tekkida liraglutiidivastased antikehad. Keskmiselt tekivad antikehad 8,6% patsientidest. Antikehade teket ei ole seostatud liraglutiidi efektiivsuse langusega.

## Lapsed

2. tüüpi diabeediga noorukitel ja 10-aastastel ning vanematel lastel viidi läbi topeltpime Victoza 1,8 mg *versus* platseebo lisatuna metformiinile ± insuliinile efektiivsuse ja ohutuse uuring. Victoza näitas oma paremust võrreldes platseeboga HbA<sub>1c</sub> vähenemisel 26. nädalaks (-1,06; [-1,65; 0,46]). Pärast 26 nädalast avatud jätku-uuringut oli HbA<sub>1c</sub> erinevus 1,3%, mis kinnitas püsivat glükeemilist kontrolli Victoza'ga.

Victoza efektiivsuse ja ohutuse profiil oli võrreldav Victoza'ga ravitud täiskasvanute populatsiooniga. Piisaval glükeemilisel kontrollil või talutavusel jäi 30% uuritavatest annuse 0,6 mg juurde, 17% suurendas annust 1,2 mg-ni ja 53% suurendas annust 1,8 mg-ni.

## Muud kliinilised andmed

Ühes avatud uuringus manustati patsientidele, kelle vere glükoosisisalduse kontroll metformiiniga ei olnud piisav (keskmine HbA<sub>1c</sub> 8,5%), liraglutiidi (1,2 mg ja 1,8 mg) või sitagliptiini (DPP-4 inhibiitor, 100 mg) ning võrreldi nende efektiivsust ja ohutust. Pärast 26 nädalat saavutati liraglutiidi mõlema annusega HbA<sub>1c</sub> vähendamises paremad tulemused kui sitagliptiinraviga (-1,24%, -1,50% *versus* -0,90%, p<0,0001). Liraglutiidiga ravitud patsiendid saavutasid märkimisväärse kaalulanemise võrrelduna sitagliptiinravi saanud patsientidega (-2,9 kg ja -3,4 kg *versus* -1,0 kg, p≤0,0001). Proportsionaalselt suurem hulk liraglutiidi saanud patsiente koges mööduvat iiveldust võrreldes sitagliptiinravi saanud patsientidega (20,8% ja 27,1% liraglutiid *versus* 4,6% sitagliptiin). HbA<sub>1c</sub> vähenemine ja paremus võrreldes sitagliptiinraviga, mis oli ilmnunud 26-nädalase liraglutiidravi järgselt, püsis ka pärast 52 nädalat (-1,29% ja -1,51% *versus* -0,88%, p≤0,0001). Pärast 52 nädalat kestnud sitagliptiinravi liraglutiidile üle viidud patsiendid saavutasid 78. nädalaks täiendava ja statistiliselt olulise HbA<sub>1c</sub> vähenemise (-0,24% ja -0,45%; 95% CI: -0,41 kuni -0,07 ja -0,67 kuni -0,23), kuid ametlik võrdlusrühm puudus.

Ühes avatud uuringus manustati patsientidele, kelle vere glükoosisisalduse kontroll metformiini ja/või sulfonüüluureaga ei olnud piisav (keskmine HbA<sub>1c</sub> 8,3%), üks kord päevas 1,8 mg liraglutiidi või kaks korda päevas 10 µg eksenatiidi ning võrreldi nende efektiivsust ja ohutust. Pärast 26 nädalat saavutati liraglutiidiga HbA<sub>1c</sub> vähendamises paremad tulemused kui eksenatiidraviga (-1,12% *versus* -0,79%; hinnanguline ravierinevus: -0,33; 95% CI: -0,47 kuni -0,18). Liraglutiidiga saavutas oluliselt rohkem

patsiente HbA<sub>1c</sub> alla 7% kui eksenatiidiga (54,2% versus 43,4%, p=0,0015). Mõlema ravi tulemusena langes keskmine kehakaal ligikaudu 3 kg. Pärast 26 nädalat kestnud eksenatiidravi liraglutiidile üle viidud patsiendid saavutasid 40-ndaks nädalaks täiendava ja statistiliselt olulise HbA<sub>1c</sub> vähenemise (-0,32%, 95% CI: -0,41 kuni -0,24), kuid ametlik võrdlusrühm puudus. 26 nädala jooksul esines 12 tõsise kõrvaltoime juhtu 235 liraglutiiidi kasutanud patsiendi hulgas (5,1%). Samas oli 232 eksenatiidipatsiendi hulgas 6 tõsise kõrvaltoime juhtu (2,6%). Ei esinenud ühtset muistrit organsüsteemide kõrvaltoimetes.

Ühes avatud uuringus võrreldi 1,8 mg liraglutiiidi ja 20 µg liksisenatiidi efektiivsust ja ohutust 404-l patsiendil, kelle vere glükoosisisalduse kontroll metformiiniga ei olnud piisav (keskmine HbA<sub>1c</sub> 8,4%). Pärast 26 nädalat saavutati liraglutiidiga HbA<sub>1c</sub> vähendamises paremad tulemused kui liksisenatiidiga (-1,83% versus -1,21%, p<0,0001). Liraglutiidiga saavutas oluliselt rohkem patsiente HbA<sub>1c</sub> alla 7% kui liksisenatiidiga (74,2% versus 45,5%, p<0,0001), samuti eesmärkväärtuse HbA<sub>1c</sub> alla 6,5% või sellega võrdse (54,6% versus 26,2%, p<0,0001). Mõlemas ravirühmas langes keskmine kehakaal (-4,3 kg liraglutiidiga ja -3,7 kg liksisenatiidiga). Gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid esines sagedamini liraglutiidravi korral (43,6% versus 37,1%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Liraglutiid imendub pärast nahaalust manustamist aeglaselt, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni 8–12 tundi pärast annustamist. Liraglutiiidi 0,6 mg nahaaluse üksikannuse korral hinnati maksimaalseks liraglutiiidi kontsentratsiooniks 9,4 nmol/l (keskmine kehakaal ligikaudu 73 kg). 1,8 mg liraglutiiidi juures tõusis keskmine stabiilne kontsentratsioon (AUC<sub>τ/24</sub>) umbes 34 nmol/l-ni (keskmine kehakaal ligikaudu 76 kg). Liraglutiiidi ekspositsioon kahanes kehakaalu suurenedes. Liraglutiiidi ekspositsioon kasvas proportsionaalselt annusega. Üksikannuse manustamise järel oli liraglutiiidi AUC variatsioonikoefitsient katsealuste hulgas 11%. Liraglutiiidi absoluutne biosaadavus pärast nahaalust manustamist on umbes 55%.

### Jaotumine

Näiline jaotusruumala nahaaluse manustamise järel on 11–17 l. Keskmine jaotusruumala pärast liraglutiiidi veenisest manustamist on 0,07 l/kg. Liraglutiid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>98%).

### Biotransformatsioon

24 tunni jooksul pärast radioloogilise märgistusega [<sup>3</sup>H]-liraglutiiidi üksikannuse manustamist tervetele katsealustele oli plasma põhikomponendiks muutumatul kujul liraglutiid. Tuvastati kaks väiksemat plasma metaboliiti (≤9% ja ≤5% plasma radioaktiivsest koguekspositsioonist). Liraglutiid metaboliseeritakse suurte valkudega sarnasel viisil ja peamise elimineerimisteenena ei ole kindlaks tehtud ühtegi konkreetset organit.

### Eliminatsioon

Uriinist ega roojast ei leitud [<sup>3</sup>H]-liraglutiiidi annuse järel liraglutiiidi muutumatul kujul. Ainult väike osa manustatud radioaktiivsusest eritati liraglutiiidi metaboliitidena uriini või rooja kaudu (vastavalt 6% ja 5%). Radioaktiivsus eritati uriini ja rooja kaudu peamiselt esimese 6–8 päeva jooksul vastavalt kolme metaboliidina.

Liraglutiiidi üksikannuse keskmine kliirens pärast nahaalust manustamist on umbes 1,2 l/h eliminatsiooni poolväärtusajaga umbes 13 tundi.

## Eripopulatsioonid

### *Eakad patsiendid*

Tervete katsealuste farmakokineetilise uuringu ja patsiendipopulatsiooni (18–80-aastased) farmakokineetiliste andmete analüüsi tulemuste põhjal ei omanud vanus kliiniliselt olulist mõju liraglutidi farmakokineetikale.

### *Sugu*

Tervete katsealuste farmakokineetilise uuringu ning mees- ja naissoost patsientide populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi tulemuste põhjal ei omanud sugu kliiniliselt olulist mõju liraglutidi farmakokineetikale.

### *Etniline päritolu*

Valge- ja mustanahaliste patsientide, asiaatide ja hispaaniakeelsetest kogukondadest pärit patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal ei omanud etniline päritolu kliiniliselt olulist mõju liraglutidi farmakokineetikale.

### *Ülekaalulisus*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs osutab sellele, et kehamassiindeks (BMI) ei oma olulist mõju liraglutidi farmakokineetikale.

### *Maksakahjustus*

Üksikannuse uuringus hinnati liraglutidi farmakokineetikat erineva maksakahjustuse astmega patsientidel. Liraglutidi ekspositsioon vähenes kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel 13–23% võrrelduna tervete patsientidega. Ekspositsioon oli oluliselt väiksem (44%) raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh skoor >9).

### *Neerukahjustus*

Liraglutidi ekspositsioon oli neerupuudulikkusega patsientidel vähenenud, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Liraglutidi ekspositsioon oli kerge (kreatiniini kliirens CrCl 50–80 ml/min), mõõduka (CrCl 30–50 ml/min) ja raske neerupuudulikkuse (CrCl <30 ml/min) ning lõppstaadiumis dialüüsi vajava neeruhaigusega patsientidel vastavalt 33%, 14%, 27% ja 26% väiksem.

Sarnaselt eelnevaga oli 26-nädalases kliinilises uuringus, milles osalesid 2. tüüpi diabeedi ja mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl 30...59 ml/min, vt lõik 5.1) patsiendid, liraglutidi ekspositsioon 26% väiksem kui 2. tüüpi diabeedi ja normaalse või kerge neerupuudulikkusega patsientidel.

### *Lapsed*

Pharmakokineetilisi omadusi hinnati 2. tüüpi diabeediga 10-aastaste ja vanemate laste kliinilistes uuringutes. Liraglutidi ekspositsioon noorukitel ja lastel oli võrreldav täiskasvanutel saadud andmetega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kaks aastat väldanud kantserogeensuuringutes täheldati rottidel ja hiirtel kilpnäärme C-rakulisi kasvaja, mis ei olnud eluohtlikud. Mittetäheldatavat kahjuliku toime taset (NOAEL – *no observable adverse effect level*) ei ole rottidel täheldatud. Nimetatud kasvaja ei leitud ahvidel, kes said ravi 20 kuu jooksul. Närilistega tehtud uuringutes põhjustab neid leide mittegenotoksiline spetsiifiline glükagoonitahase peptiid-1 (GLP-1) retseptorvahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Tõenäosus, et sama kehtib inimeste kohta, on väike, aga seda ei saa täielikult välistada. Ühtegi teist raviga seotud kasvajat ei ole leitud.



Loomuuringud ei näidanud otseselt kahjulikke toimeid viljastumisvõimele, kuid kõige suurema annuse korral veidi kõrgemat varast embrüonaalset suremust. Victoza manustamine tiinuse keskel põhjustas ema kaalu ja loote kasvu vähenemist koos kaasuvate ebaselgete mõjudega rottide roietele ja muutustega küülikute luustikus. Victoza-ravi saanud rottide vastsündinute kasv aeglustus ja püsis kõrge annusega katsegrupis aeglasena ka võõrutusjärgsel perioodil. Ei ole teada, kas rotipoegade kasvu aeglustumist põhjustas GLP-1 otsese mõju tõttu vähenenud rotipoegade piimatarbimine või vähenenud kalorsusega toitumise tõttu vähenenud emapiima teke.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumfosfaatdihüdraat  
Propüleenglükool  
Fenool  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Victoza'le lisatud ained võivad põhjustada liraglutidi lagunemist. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

*Pärast esmakasutust:* 1 kuu.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida sügavkülmkambrist eemal.

*Pärast esmakasutust:* Hoida temperatuuril kuni 30 °C või hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pensüstel suletud otsikuga valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kolbampull (I tüüpi klaas), millel on kolb (bromobutüül) ja lamineeritud kummist sulgur (bromobutüül/polüisopreen) ning mis asub eeltäidetud mitmeannuselises polüolefiinist ja polüatsetaalist valmistatud ühekordses pensüstlis.

Üks pensüstel sisaldab 3 ml lahust, mis on mõeldud 30-ks 0,6 mg annuseks, 15-ks 1,2 mg annuseks või 10-ks 1,8 mg annuseks.

Pakendi suurused: 1, 2, 3, 5 või 10 pensüstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Victoza't ei tohi kasutada, kui lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.  
Victoza't ei tohi kasutada, kui see on olnud külmunud.

Victoza't saab manustada kuni 8 mm pikkuste ja 32 G jämeduste nõeltega. Pensüstel on ette nähtud kasutamiseks ühekordsete nõeltega NovoFine või NovoTwist. Nõelad ei kuulu pakendisse.

Patsiendile tuleb soovitada süstla nõel pärast iga süsti hävitada vastavalt kohalikele seadustele ja hoida pensüstel ilma nõelata. See hoiab ära saastumise, nakatumise ja lekke. Lisaks tagab see täpse annustamise.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/529/001-005

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. juuni 2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11 aprill 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA,**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim

**C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti, kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victoza 6 mg/ml süstelahus pensüstlis  
*liraglutidum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 6 mg liraglutiidi. Üks pensüstel sisaldab 18 mg liraglutiidi.

### 3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, propüleenglükool, fenool, süstevesi

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 pensüstel  
2 pensüstlit  
3 pensüstlit  
5 pensüstlit  
10 pensüstlit

Üks pensüstel sisaldab 3 ml lahust, mis on mõeldud 30-ks 0,6 mg annuseks, 15-ks 1,2 mg annuseks või 10-ks 1,8 mg annuseks.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne

Victoza pensüstel on ette nähtud kasutamiseks ühekordsete nõeltega NovoFine või NovoTwist. Nõelad ei kuulu pakendisse.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke pensüstel ilma nõelata.  
Ainult individuaalseks kasutamiseks.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni/

Hävitage pensüstel 1 kuu pärast esmakasutust.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast esmakasutust hoida pensüstlit temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis. Mitte lasta külmuda

Hoida pensüstel suletud otsikuga valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Victoza

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.



**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PENSÜSTLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Victoza 6 mg/ml süstelahus  
*liraglutidum*  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP/

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

3 ml

**6. MUU**

Novo Nordisk A/S

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Victoza 6 mg/ml süstelahus pensüstlis** liraglutiid (*liraglutidum*)

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Victoza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Victoza kasutamist
3. Kuidas Victoza't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Victoza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Victoza ja milleks seda kasutatakse**

Victoza sisaldab toimeainet liraglutiiidi. See aitab teie organismil alandada veresuhkru taset ainult siis, kui veresuhkru tase on liiga kõrge. Lisaks aeglustab see toidu liikumist läbi soolestiku ja võib aidata ennetada südamehaigust.

Victoza't kasutatakse, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole võimalik teie veresuhkru taset piisavalt kontrolli all hoida ja te ei saa kasutada metformiini (teine diabeediravim).

Victoza't kasutatakse koos teiste diabeediravimitega, kui need üksi ei kontrolli piisavalt teie veresuhkru taset. Nende ravimite hulka võivad kuuluda

- suukaudsed diabeediravimid (näiteks metformiin, pioglitason, sulfonüüluurea, naatriumi-glükoosi kotransporter 2 inhibiitor (SGLT2i)) ja/või insuliin.

#### **2. Mida on vaja teada enne Victoza kasutamist**

##### **Victoza't ei tohi kasutada**

- kui olete liraglutiiidi või mis tahes selle ravimi koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- enne Victoza kasutamist
- kui teil on või on olnud pankreas haige

Seda ravimit ei tohi kasutada, kui teil on 1. tüüpi diabeet (teie organism ei tooda insuliini) või diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, millega kaasnevad veresuhkru tõus ja hingamisraskused). See ravim ei ole insuliin ja seepärast ei tohi seda kasutada insuliini asemel.

Victoza kasutamine ei ole soovitatav, kui te saate dialüüsravi.

Victoza kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on tõsine maksahaigus.

Victoza kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on raske südamepuudulikkus.

Selle ravimi kasutamist ei soovitata tõsise mao või soolteprobleemi korral, mille tulemusena mao tühjenemine on aeglustunud (gastroparees) või põletikulise soolehaigusega patsientidele.

Kui teil on ägeda pankreatiidi sümptomid (nagu näiteks püsiv ja tugev kõhuvalu), peaksite viivitamatult pidama nõu oma arstiga (vt lõik 4).

Konsulteerige oma arstiga, kui teil on kilpnäärme haigus, sh kilpnäärme sõlmed või suurenemine.

Ravi alustamisel Victoza'ga võite mõningatel juhtudel kogeda vedelike kadu/dehüdratsiooni, näiteks oksendamise, iivelduse ja kõhulahtisuse puhul. On oluline vältida dehüdratsiooni, juues piisavalt vedelikke. Kui teil on küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.

### **Lapsed ja noorukid**

Victoza't võib kasutada noorukitel ja 10-aastastel ning vanematel lastel. Andmed puuduvad alla 10-aastaste laste kohta.

### **Muud ravimid ja Victoza**

Palun informeerige oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

Palun teavitage kindlasti oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te kasutate diabeediravimeid, mis sisaldavad mõnda alljärgnevatest toimeainetest:

- sulfonüüluurea (näiteks glimepiriid või glibenklamiid) või insuliin. Kui kasutate Victoza't koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib teil tekkida hüpoglükeemia (veresuhkru taseme langus), sest sulfonüüluuread ja insuliin suurendavad hüpoglükeemia riski. Kui alustate nende ravimite kooskasutamist, võib teie arst paluda teil vähendada sulfonüüluurea või insuliini annust. Palun lugege madala veresuhkru taseme sümptomite kohta lõigust 4. Kui te võtate ka sulfonüüluurea preparaati (näiteks glimepiriid või glibenklamiid) või insuliini, siis võib arst paluda teil mõõta teie veresuhkru taset. See aitab teie arstil otsustada, kas sulfonüüluurea või insuliini annus vajab muutmist;
- kui te kasutate insuliini, räägib arst teile, kuidas insuliini annust vähendada, ning soovib teil oma veresuhkru taset sagedamini jälgida, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkru tase) ja diabeetilist ketoatsidoosi (diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui organism ei suuda insuliinipuuduse tõttu glükoosi lagundada).
- varfariin või teised suukaudsed hüübimisvastased ained. Vajalik võib olla sagedasem vereanalüüs vere hüübimisvõime määramiseks.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui olete rase, arvate end olevat rase või planeerite rasestuda, rääkige sellest oma arstile. Victoza't ei tohi raseduse ajal kasutada, sest ei ole teada, kas see võib kahjustada teie sündimata last.

Ei ole teada, kas Victoza imendub rinnapiima, seepärast ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Madal veresuhkur (hüpoglükeemia) võib vähendada teie keskendumisvõimet. Vältige autojuhtimist või masinate kasutamist, kui kogete hüpoglükeemia tunnuseid. Vaadake lõigust 4 madala veresuhkru tunnuseid. Hüpoglükeemia kohta täiendava teabe saamiseks rääkige sellest oma arstiga.

### **Oluline teave mõningate Victoza koostisainete kohta**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Victoza't kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

- Algannus on 0,6 mg üks kord päevas vähemalt ühe nädala jooksul.
- Arst ütleb teile, millal suurendada annust 1,2 mg-ni üks kord päevas.
- Arst võib paluda teil suurendada annust edasi 1,8 mg-ni üks kord päevas, kui 1,2 mg annusega ei ole teie veresuhkru taseme regulatsioon piisav.

Ärge muutke oma annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Victoza on ette nähtud süstimiseks naha alla (subkutaanselt). Ärge süstige Victoza't veeni ega lihasesse. Parimad kohad enese süstimiseks on reite esiküljed, kõhupiirkond või õlavars.

Te võite end süstida mis tahes kellaajal söögikordadest sõltumatult. Kui olete leidnud süstimiseks sobivaima kellaaja, on Victoza't soovitatav süstida iga päev umbes samal kellaajal.

Kui kasutate pensüstlit esimest korda, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda kasutada. Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud käesoleva infolehe pöördel.

### **Kui te kasutate Victoza't rohkem, kui ette nähtud**

Kui kasutate Victoza't rohkem, kui ette nähtud, informeerige sellest viivitamatult oma arsti. Te võite vajada meditsiinilist abi. Teil võib esineda iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või madal veresuhkur (hüpoglükeemia). Palun vaadake lõik 4 madala veresuhkru sümptomite kohta.

### **Kui te unustate Victoza't kasutada**

Kui te unustate ühe annuse, kasutage Victoza't kohe, kui see teile meenub.

Juhul kui Victoza ettenähtud manustusajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, jätke see annus vahele. Manustage sellisel juhul järgmine annus järgmisel päeval nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust ega suurendage annust järgmisel päeval, kui see jäi eelmisel päeval võtmata.

### **Kui te lõpetate Victoza kasutamise**

Ärge lõpetage Victoza kasutamist ilma oma arstiga konsulteerimata. Kui te lõpetate ravimi kasutamise, võib teie veresuhkru tase tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Sage: võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st.

- Hüpoglükeemia (madal veresuhkur). Madala veresuhkru sümptomid võivad ilmned a ootamatult ja nende hulka võivad kuuluda: külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, südamepekslemine, iiveldus, tugev näljatunne, nägemismuutused, unisus, nõrkus, närvilisus, ärevus, segasustunne, keskendumisraskused, värin (treemor). Arst õpetab teile madala veresuhkru reguleerimisviise ja annab teile juhised olukorraks, kui peaksite täheldama neid sümptomeid. Hüpoglükeemia tekkimise tõenäosus on suurem, kui te kasutate ka sulfonüüluureat või insuliini. Teie arst võib paluda teil vähendada nende ravimite annust enne Victoza-ravi alustamist.

Harva: võivad avalduda kuni ühel inimesel 1000-st.

- Allergilise reaktsiooni raske vorm (anafülaktiline reaktsioon) koos muude sümptomitega nagu hingamisprobleemid, kurgu ja näo turse, südame pekslemine. Kui tunnete selliseid sümptome, siis peate otsekohe otsima meditsiinilist abi ja informeerima oma arsti nii ruttu kui võimalik.
- Sooltesulgus. Tõsine kõhukinnisus koos selliste kõrvalnähtudega nagu kõhuvalu, kõhupuhitus, oksendamine jne.

Väga harva: võivad avalduda kuni ühel inimesel 10 000-st.

- Pankrease põletiku (pankreatiidi) juhud. Pankreatiit võib olla raske, potentsiaalselt eluohtlik haigusseisund. Lõpetage Victoza kasutamine ning pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda allpool loetletud tõsist kõrvaltoimet.

Püsiv tugev kõhuvalu, mis võib kiirata selja piirkonda ning iiveldus ja oksendamine võivad olla ägeda pankreatiidi sümptomiteks.

### **Muud kõrvaltoimed**

Väga sageli: võivad avalduda rohkem kui ühel inimesel 10-st.

- Iiveldus (halb enesetunne). See möödub tavaliselt aja jooksul.
- Kõhulahtisus. See möödub tavaliselt aja jooksul.

Sageli:

- Oksendamine

Victoza-ravi alguses võib tekkida vedelikupuudus (dehüdratsioon), näiteks oksendamise, iivelduse või kõhulahtisuse tõttu. On oluline vältida vedelikupuudust juues piisavalt vedelikke.

- Peavalu
- Seedehäire
- Mao limaskesta põletik (gastriit). Sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine.
- Mao-söögitoru tagasivooluhaigus ehk gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD). Sümptomite hulka kuuluvad kõrvetised.
- Valulik või paistes kõht
- Ebamugavustunne kõhus
- Kõhukinnisus
- Kõhupuhitus
- Vähenenud söögiisu
- Bronhiit
- Tavaline külmetus
- Peapööritus
- Kiirenenud pulss
- Väsimus
- Hambavalu
- Süstekoha reaktsioonid (nagu muljumisjäljed, valu, ärritus, sügelemine ja lööve)
- Pankrease ensüümide, nagu lipaas ja amülaas, taseme tõus.

Aeg-ajalt: võivad avalduda kuni ühel inimesel 100-st.

- Allergilised reaktsioonid nagu sügelemine ja nõgestõbi (teatud liiki lööve).
- Dehüdratsioon, mõnel juhul koos nõrgenenud neerufunktsiooniga.
- Halb enesetunne
- Sapikivid
- Sapipõiepõletik
- Maitsetundlikkuse häire
- Aeglustunud mao tühjenemine.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Victoza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pensüstli etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

### Enne avamist:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida eemal sügavkülmkambrist.

### Kasutusele võetuna:

Te võite pensüstlit säilitada kuni kuu aega, hoides seda temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), sügavkülmkambrist eemal. Mitte lasta külmuda.

Kui te pensüstlit ei kasuta, hoidke seda suletud otsikuga valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### **Mida Victoza sisaldab**

- Toimeaine on liraglutiid. 1 ml süstelahust sisaldab 6 mg liraglutiidi. Üks pensüstel sisaldab 18 mg liraglutiidi.
- Abiained on dinaatriumfosfaatdihüdraat, propüleenglükool, fenool ja süstevesi.

### **Kuidas Victoza välja näeb ja pakendi sisu**

Victoza on selge ja värvitu või peaaegu värvitu süstelahus pensüstlis. Üks pensüstel sisaldab 3 ml lahust, mis on mõeldud 30-ks 0,6 mg annuseks, 15-ks 1,2 mg annuseks või 10-ks 1,8 mg annuseks.

Victoza on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 2, 3, 5 või 10 pensüstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Nõelad ei kuulu pakendisse.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd,  
Taani

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

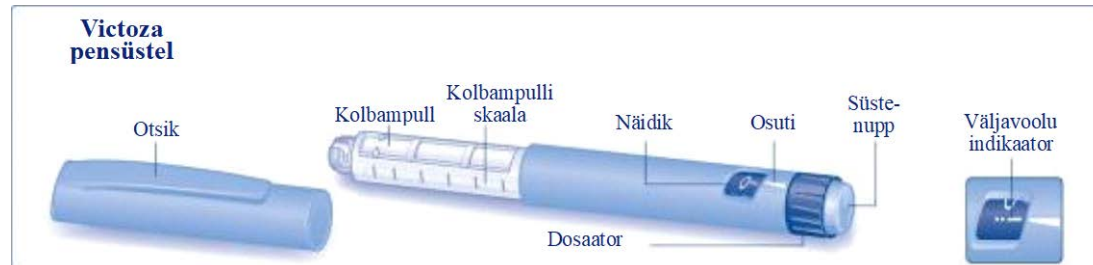
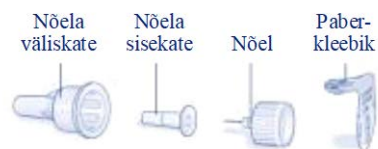


**VICTOZA PENSÜSTLI KASUTUSJUHEND.**  
**Palun lugege see kasutusjuhend hoolikalt läbi enne oma pensüstli kasutamist.**

Teie pensüstel sisaldab 18 mg liraglutiidi. Te saate valida 0,6 mg, 1,2 mg või 1,8 mg annuse.

See pensüstel on ette nähtud kasutamiseks kuni 8 mm pikkuste ja 32 G jämeduste (0,25/0,23 mm) ühekordsete nõeltega NovoFine või NovoTwist.

**Nõel (näidis)**



**Pensüstli ettevalmistamine**

Kontrollige pensüstli nime ja värvilist etiketti veendumaks, et see sisaldab liraglutiidi. Vale ravimi kasutamine võib põhjustada tõsiseid kahjustusi.

Eemaldage otsik.



Eemaldage uuel ühekordselt kasutatavalt nõelalt paberkleebik. Keerake nõel otse ja tihedalt pensüstli külge.



Tõmmake ära nõela väliskate ja hoidke see alles.



Tõmmake ära nõela sisekate ja visake see ära.



⚠ Kasutage igaks süsteks alati uut nõela. See vähendab saastumise, nakatumise, liraglutiidi lekkimise, nõela ummistumise ja ebatäpse annustamise riski.

⚠ Olge ettevaatlik, et nõela mitte painutada ega kahjustada.

⚠ Ärge kunagi proovige panna nõela sisekatet tagasi. Te võite end nõelaga vigastada.

**Pensüstli hooldamine**

- Ärge proovige oma pensüstlit parandada ega seda osadeks lahti võtta.
- Hoidke oma pensüstel eemal tolmust, mustusest ja mis tahes vedelikest.
- Puhastage oma pensüstlit õrnatoimelise puhastusvahendiga niisutatud riidetüki abil.
- Ärge proovige teda pesta, leotada ega õlitada – see võib pensüstlit kahjustada.



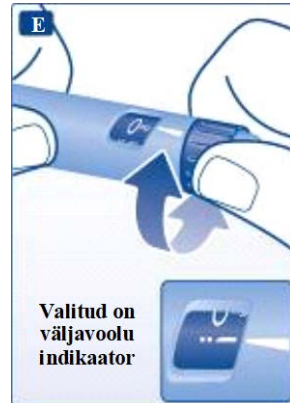
### Oluline teave

- Ärge jagage oma pensüstlit ega nõelu kellegi teisega.
- Hoidke oma pensüstlit teiste inimeste ja eriti laste eest varjatud kohas.

#### Kontrollige igal uuel pensüstlil väljavoolu.

**Enne iga uue pensüstliga süstimist kontrollige alati väljavoolu. Kui pensüstel on juba kasutusel, siis lugege edasi “Annuse valimine” punktis H.**

Keerake dosaatorit, kuni väljavoolu indikaator on osutiga ühel joonel.



Hoidke pensüstlit nii, et nõel oleks suunatud üles. Koputage ettevaatlikult sõrmega mõned korrad kolbampulli. Nii kogunevad kõik õhumullid kolbampulli ülaossa.



Hoidke nõela suunaga üles ja vajutage süstenuppu, kuni 0 mg on osutiga ühel joonel.

Liraglutidi tilk peab ilmuma nõela otsa. Kui tilka ei ilmu, korrake punkte E kuni G kuni neli korda.

Kui ka siis ei ilmu ühtegi tilka, vahetage nõel ja korrake punkte E kuni G veel kuni neli korda.

Ärge kasutage pensüstlit, kui liraglutidi tilka ikka ei ilmu. See näitab, et pensüstel on katki ja te peate kasutama uut pensüstlit.



Kui teie pensüstel on kukkunud vastu kõva pinda või kahtlustate, et tal on midagi viga, pange enne süstimist pensüstlile alati uus ühekordne nõel ja kontrollige väljavoolu.

## Annuse valimine

**Kontrollige alati, kas osuti on ühel joonel näiduga 0 mg.**

Keerake dosaatorit, kuni vajalik annus on osutiga ühel joonel (0,6 mg, 1,2 mg või 1,8 mg).

Kui valisite kogemata vale annuse, keerake selle muutmiseks lihtsalt dosaatorit kas edasi või tagasi, kuni õige annus on osutiga ühel joonel.

Olge dosaatorit tagasi keerates ettevaatlik, et mitte vajutada süstenupule, sest nii võib liraglutiid välja tulla.

Kui dosaator peatub enne, kui vajalik annus on osutiga ühel joonel, ei ole täisannuseks enam piisavalt liraglutiidi. Sellisel juhul saate kas:

### **Jagada oma annuse kaheks süstiks**

Keerake dosaatorit ükskõik kummas suunas, kuni 0,6 mg või 1,2 mg on osutiga ühel joonel. Süstige annus. Seejärel valmistage uus pensüstel süstimiseks ette ja süstige täisannusest puudu jäänud vajalikud milligrammid.

Te võite jagada oma annuse oma praeguse ja uue pensüstli vahel ainult siis, kui tervishoiutöötaja on teile seda õpetanud ja soovitanud. Kasutage kalkulaatorit annuse arvestamiseks. Kui jagate oma annuse valesi, võite süstida liiga vähe või liiga palju liraglutiidi.

### **Süstida täisannuse uue pensüstliga**

Kui dosaator peatub enne, kui 0,6 mg on osutiga ühel joonel, valmistage ette uus pensüstel ja süstige täisannus uue pensüstliga.

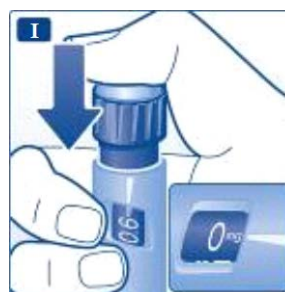


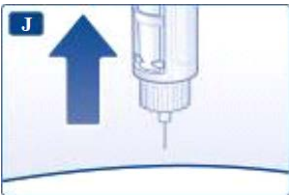


⚠ Ärge püüdke valida teisi annuseid kui 0,6 mg, 1,2 mg või 1,8 mg. Näidikul olevad numbrid peavad õige annuse tagamiseks olema osutiga täpselt ühel joonel. Dosaator klõpsatab, kui te seda pöörate. Ärge lähtuge süstitava liraglutiidi koguse valimisel nendest klõpsatustest. Ärge kasutage süstitava liraglutiidi koguse mõõtmiseks kolbampulli skaalat – see ei ole piisavalt täpne.

## Annuse süstimine

**Torgake nõel naha alla, kasutades arsti või õe näidatud süstimistehnikat. Seejärel juhinduge alljärgnevalt:**

Vajutage süstimiseks süstenuppu, kuni 0 mg on osutiga ühel joonel. Olge ettevaatlik, et mitte puudutada teiste sõrmedega näidikut ega vajutada süstides dosaatorit külgsuunas. See võib takistada süstimist. Hoidke süstenuppu allavajutatuna ja jätke nõel vähemalt kuuks sekundiks naha alla. Nii on kindel, et saate kogu annuse.



<p>Tõmmake nõel välja. Pärast seda võite nõela otsas näha liraglutidi tilka. See on normaalne ega mõjuta äsja süstitud annust.</p>	
<p>Viige nõelaots nõela väliskattesse ilma nõela ega selle väliskatet puudutamata.</p>	
<p>Kui nõel on kaetud, suruge nõela väliskate ettevaatlikult nõelale täielikult peale. Seejärel keerake nõel lahti. Visake nõel ettevaatlikult ära ja pange pensüstlile uuesti otsik peale.  Kui pensüstel on tühi, visake see ilma kinnitatud nõelata ettevaatlikult ära. Palun visake pensüstel ja nõel ära vastavalt kohalikele nõuetele.</p>	
<p>⚠ Pärast iga süsti eemaldage alati nõel ja hoidke oma pensüstlit ilma nõelata.  ⚠ See vähendab saastumise, nakatumise, liraglutidi lekkimise, nõela ummistumise ja ebatäpse annustamise riski.  ⚠ Hooldajad peavad kasutatud nõelte käsitlemisel olema väga ettevaatlikud, et vältida enda vigastamist nendega ja ristnakatumist.</p>	