KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİCTOZA® 6 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Liraglutid 6 mg/mL
(*Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogu)

Bir kullanıma hazır kalem, 3 mL içerisinde 18 mg liraglutid içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit (pH ayarı için) y.m.
Disodyum fosfat dihidrat 1,42 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır kalem içinde enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz veya renksize yakın, izotonik çözelti; pH=8,15.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİCTOZA®, Tip 2 diabetes mellitus'u yeterince kontrol edilemeyen yetişkinlerin, adölesanların ve 10 yaş ve üzeri çocukların tedavisinde, diyet ve egzersize tamamlayıcı olacak şekilde aşağıdaki durumlarda endikedir;
- İntolerans veya kontrendikasyon sebebiyle metformin kullanımının uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak,
- Diyabet tedavisinde kullanılan diğer tıbbi ürünlere ek olarak

VICTOZA® Tip2 diabetes mellitus ve bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan yetişkinlerde majör kardiyovasküler olayların risk azaltılmasında endikedir.

Kombinasyonlar, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkiler ve incelenen popülasyonlar ile ilgili çalışma sonuçları için bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Gastrointestinal tolere edilebilirliği artırmak için, başlangıç dozu günlük 0,6 mg liraglutidtir. En az bir hafta sonra, doz 1,2 mg'a artırılmalıdır. Bazı hastalarda dozun 1,2 mg'dan 1,8 mg'a artırılmasından fayda sağlanması beklenmektedir ve klinik cevaba bağlı olarak, en az bir hafta sonra doz glisemik kontrolün daha fazla iyileştirilmesi için 1,8 mg'a artırılabilir. 1,8 mg'dan daha yüksek günlük dozlar tavsiye edilmemektedir.

VİCTOZA®, sülfonilüre veya insülin tedavisine eklendiğinde, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Sülfonilüre ile kombinasyon tedavisi sadece yetişkin hastalar için geçerlidir.

VİCTOZA® dozunun ayarlanması için hastanın kendi kendine kan glukozu ölçümleri yapması gerekmemektedir. Özellikle VİCTOZA® tedavisi başlandığında ve insülin dozu azaltıldığında, sülfonilüre ve insülin dozunu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukoz ölçümleri yapması gerekmektedir. İnsülin doz azaltımı için aşamalı bir yaklaşım tavsiye edilir.

Uygulama şekli:

VİCTOZA® intravenöz (ven içine) veya intramüsküler (kas içine) uygulanmamalıdır.

VİCTOZA® günde bir kez olmak üzere herhangi bir zamanda, öğünlerden bağımsız olarak subkütan (deri altına) uygulama ile karın, uyluk veya üst kola enjekte edilebilir. Enjeksiyon yeri ve zamanı doz ayarlamasına gerek kalmaksızın değiştirilebilir. Ancak, enjeksiyon için günün en uygun vakti seçildiğinde, VİCTOZA®'nın her gün yaklaşık olarak aynı vakitte enjekte edilmesi tavsiye edilir. Uygulama ile ilgili ayrıntılı bilgi için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta derecede veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda terapötik deneyim bulunmamaktadır ve bu nedenle, bu hastalarda kullanım için VİCTOZA® önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması tavsiye edilmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda VİCTOZA® kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Adölesanlar ve 10 yaş ve üzeri çocuklar için doz ayarlaması gerekli değildir. 10 yaş altı çocuklar için veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon (> 65 yaş):
65 yaşın üzerindeki hastalarda, yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ve/veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Kendisinde veya aile öyküsünde medüler tiroid karsinomu olan hastalarda veya çoklu endokrin neoplazma sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VİCTOZA®, tip 1 diabetes mellitus'lu hastalarda veya diyabetik ketoasidozun tedavisinde kullanılmamalıdır.

VİCTOZA® insülin yerine geçmez. İnsülin kullanan hastalarda insülinin birden kesilmesi veya dozunun azaltılmasından sonra diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Konjestif kalp yetmezliği "NYKD (New York Kalp Derneği) sınıf IV" olan hastalarda terapötik deneyim bulunmamaktadır ve bu nedenle liraglutidin bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve diyabetik gastroparezisi olan hastalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu hastalarda liraglutid kullanımı önerilmemektedir, çünkü bulantı, kusma ve diyare gibi geçici gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir.

Genel anestezi veya derin sedasyon ile ilişkili aspirasyon
Genel anestezi veya derin sedasyon uygulanan GLP-1 reseptör agonisti alan hastalarda pulmoner aspirasyon vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, gecikmiş mide boşalmasına bağlı olarak artan mide içeriği riski (bkz. Bölüm 4.8), genel anestezi veya derin sedasyon uygulanmadan önce dikkate alınmalıdır.

Akut pankreatit
Akut pankreatit, GLP-1 reseptör agonistleri kullanımıyla gözlenmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları ile ilgili bilgilendirilmelidirler. Pankreatitten şüpheleniliyorsa, liraglutid kullanımı durdurulmalıdır; eğer akut pankreatit teşhisi koyulduysa, liraglutide tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Tiroid hastalığı
Klinik çalışmalarda ve özellikle önceden tiroid hastalığı geçirmiş hastalarda, guatr gibi tiroid ile ilgili advers olaylar rapor edilmiştir. Bu nedenle liraglutid bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipoglisemi
Sülfonilüre grubu ilaç veya insülin ile birlikte liraglutid kullanan hastalarda hipoglisemi riski artabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hipoglisemi riski, sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesiyle azaltılabilir.

Dehidratasyon
Liraglutid ile tedavi edilen hastalarda renal bozukluk ve akut renal yetmezlik dahil olmak üzere dehidratasyon (su kaybı) belirti ve bulguları rapor edilmiştir. Liraglutid ile tedavi edilen

hastalar, gastrointestinal yan etkiler ile ilişkili oluşabilecek potansiyel dehidratasyon riskine karşı uyarılmalı ve sıvı kaybına karşı önlem almaları önerilmelidir.

Takip Edilebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalarda liraglutidin diğer etkin maddeler ile, sitokrom P450 ve plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili, farmakokinetik etkileşimlere girme potansiyelinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.

Liraglutid ile gastrik boşalmadaki küçük gecikme, eş zamanlı uygulanan oral tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilmektedir. Etkileşim çalışmaları emilimde klinik olarak ilişkili herhangi bir gecikme göstermemiştir ve dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Liraglutid ile tedavi edilen birkaç hastada en az bir ağır diyare atağı rapor edilmiştir. Diyare, birlikte uygulanan diğer oral tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilmektedir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Varfarin gibi çözünürlüğü düşük veya terapötik indeksi dar olan etkin maddeler ile klinik olarak anlamlı etkileşimler göz ardı edilememektedir. Varfarin veya başka kumarin türevlerini kullanan hastalarda liraglutid tedavisine başlandığında daha sık INR (Uluslararası Standartlaştırılmış Oran) takibi önerilmektedir.

Parasetamol
1000 mg tek dozu takiben liraglutid toplam parasetamol maruziyetini değiştirmemiştir. Parasetamol C_{maks} %31 azalmış ve medyan t_{maks} 15 dakikaya kadar gecikmiştir. Eşlik eden parasetamol uygulamasında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Atorvastatin
40 mg tek doz atorvastatin uygulamasını takiben liraglutid, toplam atorvastatin maruziyetini klinik olarak anlamlı bir dereceye kadar değiştirmemiştir. Bu nedenle, liraglutid ile birlikte verildiğinde, atorvastatin için doz ayarlaması gerekmemektedir. Liraglutid ile atorvastatin C_{maks} %38 azalmış ve medyan t_{maks} 1 ila 3 saate kadar gecikmiştir.

Griseofulvin
500 mg tek doz griseofulvin uygulamasını takiben liraglutid, toplam griseofulvin maruziyetini değiştirmemiştir. Griseofulvin C_{maks} %37 artarken, medyan t_{maks} değişmemiştir. Griseofulvin ile düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenliğe sahip diğer bileşiklerin dozunun ayarlanması gerekmemektedir.

Digoksin
Tek bir doz 1 mg digoksinin liraglutid ile birlikte uygulanması, digoksinin EAA'sında %16 azalma göstermiştir. C_{maks} %31 azalmıştır. Digoksinin medyan t_{maks}'ı 1 ila 1,5 saat gecikmiştir. Bu sonuçlara göre digoksin dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

Lizinopril
Tek bir doz 20 mg lizinoprilin liraglutid ile birlikte uygulanması, lizinoprilin EAA'sında %15 azalma göstermiştir. C_{maks} %27 azalmıştır. Lizinopril medyan t_{maks}'ı liraglutid ile 6 ila 8 saat gecikmiştir. Bu sonuçlara göre lizinopril dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

Oral kontraseptifler
Oral kontraseptif bir ürünün tek doz uygulanmasını takiben liraglutid, etinilöstradiol ve levonorgestrel C_{maks}'ını sırasıyla %12 ve %13 azaltmıştır. T_{maks}, liraglutid ile her iki ürün için 1,5 saat kadar gecikmiştir. Etinilöstradiol veya levonorgestrelin her birine toplam maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etki yoktur. Bu nedenle, liraglutid ile beraber uygulandığında, kontraseptif etkinin etkilenmemesi beklenmektedir.

İnsülin
Tip 2 diyabetli hastalara kararlı durumda tek doz 0,5 U/kg insülin detemir ve 1,8 mg liraglutid uygulandığında, liraglutid ve insülin detemir arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir.

Pediyatrik Popülasyon
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
VİCTOZA® kullanan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, uygun doğum kontrolü (kontraseptif) yöntemlerini kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi
VİCTOZA®'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VİCTOZA®, gebelik döneminde kullanılmamalıdır ve yerine insülin kullanımı önerilmelidir. Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya tedavi sırasında gebelik oluşursa, VİCTOZA® tedavisi kesilmelidir.

Laktasyon dönemi
Liraglutidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları liraglutid ve yakın yapısal benzerlikteki metabolitlerinin süte geçişlerinin düşük olduğunu göstermiştir. Klinik dışı çalışmalarda, emzirme dönemindeki sıçan yavrularının neonatal gelişiminde tedaviyle ilişkili azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Yeterli deneyim olmadığından, VİCTOZA® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Aşılama yoluyla elde edilmiş olan fetüs sayısında hafif azalma dışında, hayvan çalışmaları fertiliteyle ilgili zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VİCTOZA®'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya etki ihmal edilebilir.
VİCTOZA® özellikle sülfonilüre grubu ilaç veya insülin ile birlikte kullanıldığında hastalar, araba sürme ve makine kullanımı esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
2500 yetişkin hastayı kapsayan beş adet kapsamlı, uzun-dönemli, faz 3a klinik çalışmalarda hastalar sadece VİCTOZA® veya metformin, sülfonilüre grubu ilaç (metformin ile birlikte veya değil) veya metformin artı rosiglitazon kombinasyonu almışlardır.

Klinik çalışmalar sırasında en sık raporlanan advers reaksiyonlar, gastrointestinal bozukluklardır: bulantı ve diyare çok yaygın, kusma, kabızlık, karın ağrısı ve dispepsi yaygın olarak görülmüştür. Tedavinin başlangıcında, bu gastrointestinal advers reaksiyonlar daha sık oluşabilir. Bu reaksiyonlar tedavinin devamında birkaç günde veya haftada genellikle azalır. Baş ağrısı ve nazofarenjit de yaygın olarak görülmüştür. Hipoglisemi yaygın olarak görülmüştür ve liraglutid, sülfonilüre grubu ilaçlar ile kombine kullanıldığında çok yaygın görülmüştür. Ciddi hipoglisemi öncelikle sülfonilüre grubu ilaç ile kombine edildiğinde gözlenmiştir.

Advers reaksiyonların listesi
Uzun-dönemli kontrollü faz 3a çalışmalarında, LEADER çalışmasında (uzun-dönemli bir kardiyovasküler sonuç çalışması) ve spontan (ürün pazara sunulduktan sonra ortaya çıkan) raporlarda bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 1 olarak aşağıda listelenmektedir. Ürünün tüm advers olayları için sıklıklar, faz 3a klinik çalışmalarda görülen sıklıklar baz alınarak hesaplanmıştır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre bildirilmektedir.

Tablo 1 Uzun dönemli kontrollü faz 3a çalışmalarından, uzun dönemli kardiyovasküler sonuç çalışmasından (LEADER) ve spontan (pazarlama sonrası) raporlardan elde edilen advers reaksiyonlar

	Çok yaygın	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Nazofarenjit Bronşit				
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hipoglisemi Anoreksi İştah azalması	Dehidratasyon			

Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı Baş dönmesi	Disguzi			
Kardiyak hastalıklar		Kalp atımı artışı				
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Diyare	Kusma Dispepsi Üst abdominal ağrı Kabızlık Gastrit Flatulans Abdominal şişkinlik Gastroözofagal reflü hastalığı Abdominal rahatsızlık Diş ağrısı	Gecikmiş gastrik boşalma	Bağırsak tıkanması	Pankreatit (nekrotizan pankreatit dahil)	
Hepatobiliyer hastalıklar			Kolelitiazis Kolesistit			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Ürtiker Kaşıntı			Kutanöz amiloidoz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Renal bozukluk Akut renal yetmezlik			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk Enjeksiyon yeri reaksiyonları	Halsizlik			
Araştırmalar		Artmış lipaz* Artmış amilaz*				

*Ölçüm yapılan kontrollü faz 3b ve 4 klinik çalışmalardan edinilen veriler

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Liraglutidin monoterapi olarak kullanıldığı bir klinik çalışmada, liraglutid ile raporlanan hipoglisemi oranları, aktif karşılaştırma ilacı (glimepirid) ile tedavi edilen hastalara göre daha düşük seviyede bulunmuştur. En sık raporlanmış advers reaksiyonlar gastrointestinal rahatsızlıklar, enfeksiyonlar ve enfestasyonlardır.

Hipoglisemi

Klinik çalışmalarda konfirme edilmiş hipoglisemi ataklarının çoğu minördür. Liraglutidin monoterapi olarak kullanıldığı çalışmada hiçbir ciddi hipoglisemi atağı gözlenmemiştir. Ciddi hipoglisemi yaygın değildir ve primer olarak liraglutid, sülfonilüre grubu ilaç ile kombine edildiğinde gözlenmiştir (0,02 olay/hasta yılı). Liraglutidin sülfonilüre harici bir oral antidiyabetik ile kombine uygulanması halinde çok az sayıda atak (0,001 olay/hasta yılı) gözlenmiştir. Bazal insülinle liraglutidin kombine kullanımında hipoglisemi riski düşüktür (1,0

olay/hasta yılı; bkz. Bölüm 5.1). LEADER çalışmasında, liraglutid ile ciddi hipoglisemik ataklar, plaseboya göre daha düşük oranda raporlanmıştır (100 hasta yılı başına 1,0'a karşı 1,5; tahmini görülme sıklığı oranı 0,69 [0,51 ila 0,93]) (bkz. Bölüm 5.1). Başlangıçta ve takip eden en az 26 hafta boyunca premiks insülin ile tedavi edilen hastalarda, ciddi hipoglisemi vakaları, hem plasebo hem liraglutid kolu için 100 hasta yılı başına 2,2 olmuştur.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar
Liraglutid, metformin ile kombine edildiğinde hastaların %20,7'sinde en az bir bulantı atağı ve %12,6'sında en az bir diyare atağı bildirilmiştir. Liraglutid, sülfonilüre grubu ilaç ile kombine edildiğinde hastaların %9,1'inde en az bir bulantı atağı ve %7,9'unda en az bir diyare atağı bildirilmiştir. Atakların çoğu hafif ila orta şiddetli gelişmiştir ve doza-bağımlı bir tarzda gerçekleşmiştir. Başlangıçta bulantı görülen çoğu hastada tedavinin sürdürülmesi ile bulantının sıklığı ve ciddiyeti azalmıştır.

Liraglutid ile tedavi edilen 70 yaşın üzerindeki hastalarda gastrointestinal etkiler daha fazla görülebilir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi sırasıyla 60-90 ml/dk ve 30-59 ml/dk) olan hastalar, liraglutid ile tedavi edildiğinde, gastrointestinal etkiler daha fazla görülebilir.

Kolelitiazis ve kolesistit
Liraglutid ile uzun dönemli, kontrollü faz 3a klinik çalışmaları süresince az sayıda kolelitiazis (%0,4) ve kolesistit (%0,1) olgusu rapor edilmiştir. LEADER çalışmasında kolelitiazis ve kolesistit sıklığı sırasıyla liraglutid için %1,5 ve %1,1 ve plasebo için %1,1 ve %0,7'dir (bkz. Bölüm 5.1)

Çalışmadan çekilme
Uzun-dönemli (26 hafta veya daha uzun) kontrollü çalışmalarda advers reaksiyonlara bağlı çalışmayı bırakma sıklığı liraglutid ile tedavi edilen hastalar için %7,8 ve diğer karşılaştırılan tedaviler için %3,4'tür. Liraglutid ile tedavi edilen hastalarda çalışmayı bıraktıran en sık advers reaksiyonlar bulantı (hastaların %2,8'i) ve kusmadır (%1,5).

Enjeksiyon yeri reaksiyonları
Uzun dönemli (26 hafta veya daha uzun) kontrollü çalışmalarda VİCTOZA® alan hastaların yaklaşık %2'si tarafından enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafiftir.

Pankreatit
VİCTOZA® ile yapılan uzun-dönemli, kontrollü faz 3 klinik çalışmalarında az sayıda akut pankreatit vakası (<%0,2) bildirilmiştir. Pankreatit ilacın pazarda kullanımı sırasında da raporlanmıştır. LEADER çalışmasında, akut pankreatit sıklığı sırasıyla liraglutid için %0,4 ve plasebo için %0,5 olarak alınan karar ile onaylanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Alerjik reaksiyonlar
VİCTOZA®'nın pazarda kullanımı sırasında ürtiker, döküntü ve kaşıntıyı içeren alerjik reaksiyonlar raporlanmıştır.
VİCTOZA®'nın pazarda kullanımı ile hipotansiyon, çarpıntı, dispne ve ödem gibi ilave semptomların eşlik ettiği az sayıda anafilaktik reaksiyon raporlanmıştır. VİCTOZA® ile yapılan tüm uzun-dönemli klinik çalışmalar sırasında az sayıda (%0,05) anjiyoödem vakası raporlanmıştır.

Pediyatrik popülasyon
Genel olarak, adölesanlar ve 10 yaş ve üzeri çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti, yetişkin popülasyonunda gözlenenler ile karşılaştırılabilirdir. Doğrulanmış hipoglisemik epizotların oranı, plaseboya kıyasla (0,29 olaylar/hasta yılı) liraglutid (0,58 olaylar/hasta yılı) ile daha yüksek olmuştur. Doğrulanmış bir hipoglisemik epizottan önce insülin ile tedavi edilen hastalarda bu oran, plaseboya (0,91 olaylar/hasta yılı) kıyasla liraglutid (1,82 olaylar/hasta yılı) ile daha yüksek olmuştur. Liraglutid tedavi grubunda ciddi hipoglisemik epizotlar görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pazarda kullanım ve klinik çalışmalarda, tavsiye edilen idame dozunun 40 katına kadar (72 mg) ulaşan doz aşımı vakaları raporlanmıştır. Bildirilen olaylar şiddetli bulantı, kusma, diyare ve şiddetli hipoglisemiyi içermektedir.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirti ve semptomlarına göre gerekli destek tedavisi başlatılmalıdır. Hasta, dehidratasyonun klinik belirtileri açısından gözlemlenmelidir ve kan glukozu izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları
ATC kodu: A10BJ02

Etki mekanizması

Liraglutid insan GLP-1'ine %97 diziliş homolojisi gösteren, GLP-1 reseptörlerine bağlanarak aktive eden bir GLP-1 analogudur. Pankreatik beta hücrelerinden glukoza-bağımlı insülin sekresyonunu uyaran endojen bir inkretin hormonu olan doğal GLP-1'in hedefi, GLP-1 reseptörüdür. Doğal GLP-1'den farklı olarak, liraglutid insanlarda günde bir kez uygulamaya uygun farmakokinetik ve farmakodinamik profile sahiptir. Subkütan uygulamayı takiben, uzamış etki profili üç mekanizmaya dayanmaktadır: yavaş emilime yol açan birbirine bağlanma, albumine bağlanma ve uzun plazma yarılanma ömrü ile sonuçlanan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ve nötral endopeptidaz (NEP) enzimlerine karşı daha yüksek enzimatik stabilite.

Liraglutid etkisi, GLP-1 reseptörleri ile spesifik bir etkileşim sonucu siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinde bir artışa aracılık etmektedir. Liraglutid insülin sekresyonunu glukoza-bağımlı bir şekilde artırır. Aynı zamanda, liraglutid uygunsuz artmış yüksek glukagon seviyelerini de glukoza bağımlı bir şekilde azaltır. Böylece kan glukozu yüksek olduğunda,

insülin salımı uyarılır ve glukagon salımı inhibe edilir. Hipoglisemi sırasında ise tam tersine liraglutid insülin salımını azaltır, glukagon salımını baskılamaz. Kan glukozunu azaltan mekanizma, ayrıca gastrik boşalmada küçük bir gecikmeye de sebep olur. Açlığın azalması ve enerji alımının azalmasını sağlayan mekanizma ile liraglutid vücut ağırlığını ve vücut yağ kütlesini azaltır. GLP-1 iştah ve gıda alımının fizyolojik bir düzenleyicisidir, ancak etki mekanizması tümüyle netleşmiş değildir.

Hayvan çalışmalarında, periferik uygulama sonrası liraglutidin iştahın düzenlendiği spesifik beyin bölgelerine alındığı gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinde liraglutid, GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) spesifik aktivasyonu ile temel tokluk sinyalinde artışa, temel açlık sinyallerinde azalmaya, böylece vücut ağırlığında azalmaya sebep olur.

GLP-1 reseptörleri, kalp, damarlar, bağışıklık sistemi ve böbreklerdeki spesifik lokasyonlarda konumlanmaktadır. Aterosklerotik fare modellerinde liraglutid, aortik plak progresyonunu önlemiştir ve plaktaki enflamasyonu azaltmıştır. Ayrıca liraglutidin, plazma lipidleri üzerine de faydalı etkisi olmuştur. Liraglutid, halihazırda yerleşmiş plakların boyutunu azaltmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Liraglutid 24-saatlik etkiye sahiptir ve tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda açlık ve tokluk kan şekerini azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hem glisemik kontrolün iyileştirilmesi hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması tip 2 diyabet tedavisinin bütünleyici parçalarıdır.

Liraglutidin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere 5 tane çift-kör, randomize, kontrollü, yetişkinlerde faz 3a klinik çalışma yürütülmüştür (Tablo 2). Liraglutid ile tedavi, glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), açlık plazma glukozu ve post-prandiyal (yemek sonrası) glukoz bakımından, plaseboyla karşılaştırıldığında, klinik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler sağlamıştır.

Bu çalışmalarda tip 2 diabetes mellituslu 3978 hasta tedavi görmüştür (2501 hasta liraglutid ile tedavi edilmiştir), bunlardan %53,7'si erkek ve %46,3'ü kadın, 797 hasta (508'i VİCTOZA® ile tedavi edilmiş) 65 yaş ve üzerinde ve 113 hasta (66'sı VİCTOZA® ile tedavi edilmiş) 75 yaş ve üzerindedir.

Liraglutid ile yapılan ek çalışmalar, 1901 hasta içeren dört körlenmemiş, randomize, kontrollü klinik çalışma (çalışma başına 464, 658, 323 ve 177 hasta içeren) ve tip 2 diabetes mellituslu ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (279 hasta) gerçekleştirilmiş bir çift-kör, randomize, kontrollü klinik çalışma olarak yürütülmüştür.

Liraglutid ile ayrıca, yüksek kardiyovasküler risk altındaki tip 2 diabetes mellitus'lu 9340 hastanın katıldığı büyük bir kardiyovasküler sonuç çalışması (LEADER çalışması) gerçekleştirilmiştir.

- Glisemik kontrol

Monoterapi
52 haftalık liraglutid monoterapi tedavisi, önceden diyet ve egzersizle ya da oral antidiyabetik

monoterapisi ile maksimumun yarı dozundan daha fazla olmamak üzere tedavi edilen hastalarda 8 mg glimepirid (karşılaştırma ilacına karşı 1,2 mg için % -0,84, 1,8 mg için - % 1,14 ve % -0,51) ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı ve sürdürebilir HbA1c düşüşü ile sonuçlanmıştır.

Oral antidiyabetiklerle kombinasyon
26 hafta süreyle, metformin, glimepirid veya metformin ve rosiglitazon veya SGLT2i ± metformin ile kombinasyon tedavisinde VİCTOZA®, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'de istatistiksel olarak anlamlı ve sürdürülebilir düşüşler sağlamıştır (Tablo 2).

Tablo 2 Monoterapi (52 hafta) ve oral antidiyabetikler ile kombinasyonda (26 hafta) liraglutid klinik faz 3 çalışmaları

	N	Bazal HbA_{1c} ortalama (%)	Ortalama HbA_{1c} değişikliği (%)	HbA_{1c}<7% hedefine ulaşan hastalar (%)	Bazal ağırlık ortalama (kg)	Ortalama ağırlık değişikliği (kg)
Monoterapi						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8[1], 58,3[3]	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9[1], 62,0[3]	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/gün	248	8,23	-0,51	27,8[1], 30,8[3]	93,3	1,12
Metformine eklenmesi (2000 mg/gün)						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97†	35,3[1], 52,8[2]	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00†	42,4[1], 66,3[2]	88,0	-2,79**
Plasebo	121	8,4	0,09	10,8[1], 22,5[2]	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/gün	242	8,4	-0,98	36,3[1], 56,0[2]	89,0	0,95
Glimepride eklenmesi (4 mg/gün)						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5[1], 57,4[2]	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6[1], 55,9[2]	83,0	-0,23**
Plasebo	114	8,4	0,23	7,5[1], 11,8[2]	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/gün	231	8,4	-0,44	21,9[1], 36,1[2]	80,6	2,11
Metformine (2000 mg/gün) + Roziglitazona (4 mg günce iki defa) eklenmesi						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5[1]	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7[1]	94,9	-2,02
Plasebo	175	8,42	-0,54	28,1[1]	98,5	0,60
Metformine (2000 mg/gün) + glimepiride (4 mg/gün) eklenmesi						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1[1]	85,8	-1,81**
Plasebo	114	8,3	-0,24	15,3[1]	85,4	-0,42
İnsulin glarjin[4]	232	8,1	-1,09	45,8[1]	85,2	1,62
SGLT2i[5]'ye ± metformine (≥1500 mg/gün) eklenmesi						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Plasebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Üstünlük (p<0,01) aktif karşılaştırıcıya göre
**Üstünlük (p<0,0001) aktif karşılaştırıcıya göre
***Üstünlük (p<0,001) aktif karşılaştırıcıya göre
†Eş değerlik (p<0,0001) aktif karşılaştırıcıya göre
[1]Tüm hastalar
[2]önceden oral antidiyabetik alan hastalar
[3]önceden diyet ile tedavi edilen hastalar
[4]İnsülin glarjin dozlaması açık etiketli olup, insülin glarjin titrasyonu kılavuzuna göre uygulanmıştır. İnsulin

glarjin titrasyonu araştırıcı tarafından verilen talimatlar doğrultusunda hastalar tarafından yönetilmiştir.
[5]SGLT2i'ye eklenen VİCTOZA®'da, SGLT2i'nin tüm onaylı dozları araştırılmıştır.

İnsülin glarjinin titrasyon kılavuzu

Hastanın kendi kendine ölçtüğü APG	İnsülin glarjin dozundaki artış (IU)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Hedef	Değişiklik yok
>5,5 ve <6,7 mmol/l (>100 ve <120 mg/dl)	0 – 2 IU[a]
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IU

[a] Bir önceki vizitte araştırmacı tarafından verilen bireysel tavsiyelere göre, örneğin, bireyin hipoglisemi yaşayıp yaşamadığına göre.

İnsülin ile kombinasyon
104 haftalık bir klinik çalışmada, metformin ve insülin degludek kullanan tip 2 diyabetli hastaların %57'si HbA_{1c} <%7 hedef değerine ulaşmıştır, diğer hastalar 26 haftalık açık etiketli çalışmaya devam etmiş ve liraglutid ya da tek doz insülin aspart (en büyük öğüne) kollarına randomize edilmişlerdir. İnsülin degludek + liraglutid kolunda hipoglisemi riskini minimuma indirmek için insülin dozu %20 azaltılmıştır. Tedaviye liraglutid eklenmesi istatistiksel olarak daha fazla HbA_{1c} düşüşü (liraglutid için %-0,73'e karşılık, karşılaştırma için %-0,40) ve kilo azalması (-3,03'e karşılık, 0,72 kg) ile sonuçlanmıştır. Hipoglisemi atağı oranı (hasta maruziyet yılı başına) tedaviye eklenen tek doz insülin aspart ile karşılaştırıldığında liraglutid eklenen hastalarda istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (1,0'e karşılık 8,15; oran: 0,13; %95 GA: 0,08 - 0,21).

52 haftalık bir klinik çalışmada, 1,8 mg liraglutid ve metformin tedavisi ile glisemik hedeflere ulaşamayan hastalarda tedaviye insülin detemir eklenmesi HbA_{1c}'de %0,54 düşüş ile sonuçlanmıştır; 1,8 mg liraglutid ve metformin tedavisi alan kontrol grubunda HbA_{1c} azalması %0,20'dir. Kilo kaybı devam etmiştir. Minör hipoglisemi atağı oranında küçük bir artış olmuştur (hasta yılı başına 0,23'e karşı 0,03 olay).

LEADER çalışmasında (bkz. aşağıdaki "Kardiyovasküler değerlendirme" başlıklı alt bölüm) 873 hasta başlangıçta ve takip eden en az 26 hafta boyunca premiks insülin (OAD'li veya OAD'siz) tedavisi görmüştür. Başlangıçta ortalama HbA_{1c}, liraglutid ve plasebo için %8,7 olmuştur. 26. haftada HbA_{1c}'de tahmini ortalama değişim, sırasıyla liraglutid ve plasebo için %-1,4 ve % -0,5 iken, tahmini tedavi farklılığı -0,9 $[-1,00; -0,70]_{\%95CI}$ olmuştur. Premiks insülin ile kombinasyon halinde liraglutidin güvenlilik profili, premiks insülin ile kombinasyon halinde plasebo için gözlemlenen ile genel olarak benzer durumdadır (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı
Tip 2 diyabeti ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin ve/veya OAD ilaçlara ek tedavi olarak liraglutid 1,8 mg'ın plasebo karşısında etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı çift-kör çalışmada, liraglutid 26 hafta sonrasında HbA_{1c} seviyesini düşürmede plaseboya göre üstün bulunmuştur (%-1,05'e karşı % -0,38). Liraglutid kullanarak HbA_{1c} seviyesi %7'nin altına düşen hasta sayısı, plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin olarak fazladır (%52,8'e karşı %19,5). Her iki grupta da kilo azalması gözlenmiştir: liraglutid ile -2,4 kg'a karşı plasebo ile -1,09. İki tedavi grubunun arasında karşılaştırılabilir bir hipoglisemi atağı riski bulunmaktadır. Liraglutidin güvenlilik profili, genel olarak liraglutid ile yapılan diğer çalışmalarla benzerdir.

- HbA_{1c} azalması sağlanan hastaların oranı

Glimepirid (1,8 mg için% 37,6 ve 1,2 mg için %28,0; karşılaştırma ilacı için % 16,2) alan hastalarla karşılaştırıldığında sadece 52 hafta liraglutid alan hastalar HbA1c ≤6,5% ulaşmada istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oran ile sonuçlanmıştır.

Metformin, glimepirid, metformin ve rosiglitazon veya SGLT2i ± metformin ile kombine edilen liraglutid tedavisi, bu ajanları tek başına kullanan hastalarla karşılaştırıldığında 26 haftada istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha büyük oranda hastanın $HbA_{1c} \leq$%6,5 düzeyine ulaşması ile sonuçlanmıştır.

- Açlık plazma glukozu

Liraglutid ile tek başına ve bir veya iki oral antidiyabetikle kombinasyon tedavisi açlık plazma glukozunda 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l) azalma ile sonuçlanmıştır. Bu azalma, tedavinin ilk iki haftası içinde gözlenmiştir.

- Post-prandiyal glukoz

Liraglutid gün boyunca alınan üç öğünde de post-prandiyal glukozu 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l) azaltmaktadır.

- Beta-hücre fonksiyonu

Liraglutid ile yapılan klinik çalışmalar, beta-hücre fonksiyonu için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-B) ve proinsülin/insülin oranı gibi ölçümlere dayanarak beta-hücre fonksiyonunun arttığını göstermektedir. Tip 2 diyabetli hasta grubunda (n=29) liraglutid ile 52 haftalık tedavi sonrasında birinci ve ikinci faz insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir.

- Vücut ağırlığı

Liraglutid ile metformin, metformin ve glimepirid, metformin ve rosiglitazon veya SGLT2i ile metformin (birlikte veya değil) ile kombinasyon tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında 0,86 kg ila 2,62 kg aralığında kalıcı kilo azalması ile ilişkilendirilmiştir.

Başlangıçta yüksek beden kitle indeksine (BKİ) sahip hastalarda daha fazla kilo azalması gözlenmiştir.

- Kardiyovasküler değerlendirme

3651'i liraglutid tedavisi almış 5607 hastayı kapsayan orta ve uzun dönemli faz 2 ve faz 3 çalışmalarda (26 ila 100 hafta süreli) ciddi majör kardiyovasküler olayların (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme) post-hoc analizi sonucu, karşılaştırma ajanlarına kıyasla liraglutid tedavisinin kardiyovasküler riskte bir artışa yol açmadığı tespit edilmiştir (insidans: 0,75 (%95 GA 0,35; 1,63).

Liraglutid'in Diyabetteki Etkisi ve Etkinliği - Kardiyovasküler Sonuçların Değerlendirilmesi:

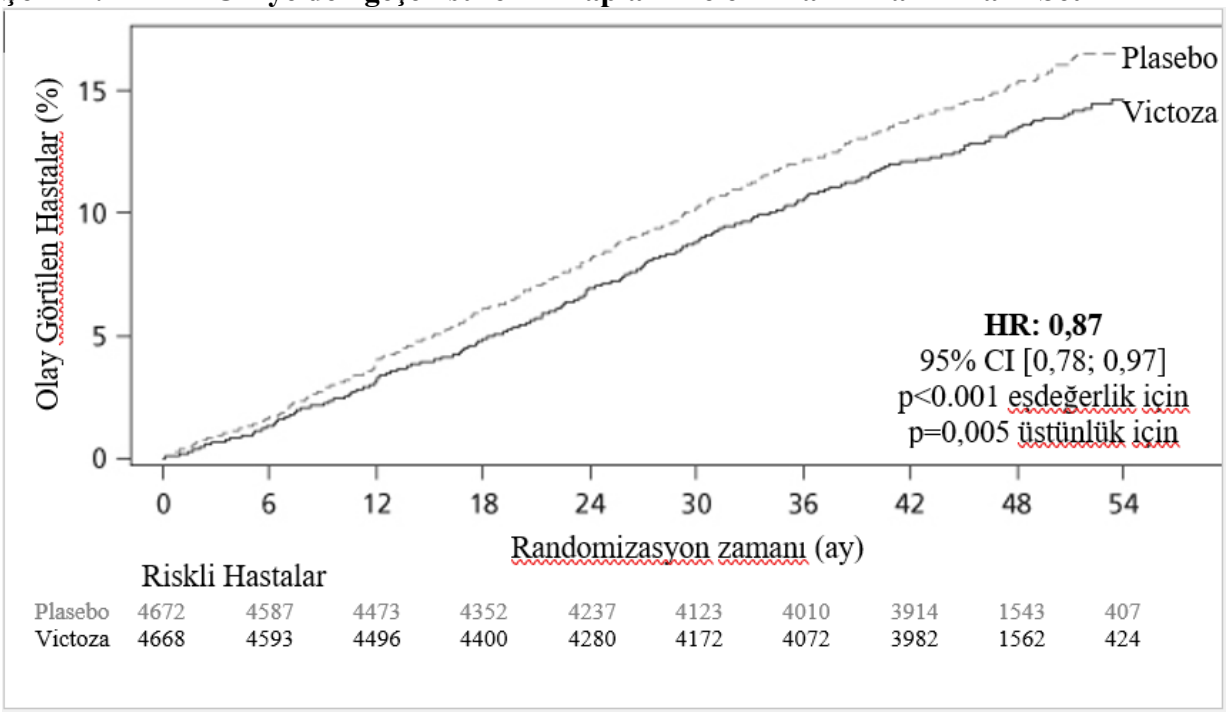
LEADER çalışması çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör bir klinik çalışmadır. 9340 hasta, kardiyovasküler (CV) risk faktörleri ve HbA_{1c} için standart tedaviye ek olarak liraglutid (4668) ya da plasebo (4672) koluna randomize edilmiştir. Çalışma sonunda liraglutid ve plaseboya randomize katılımcıların sırasıyla %99,7 ve %99,6'sı için vital durum veya primer sonuç bilgisi elde edilmiştir. Gözlem süresi minimum 3,5 yıl ve maksimum 5 yıla kadardır. Çalışma popülasyonuna ≥65 yaş (n=4329) ve ≥75 yaş (n=836) hastalar ile hafif (n=3907), orta (n=1934) ve ciddi (n=224) böbrek yetmezliği olan hastalar dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 64 olup, ortalama BKİ 32,5 kg/m²'dir. Ortalama diyabet süresi 12,8 yıldır.

Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör kardiyovasküler advers olayın ((MACE): CV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süredir. Liraglutid plaseboya kıyasla

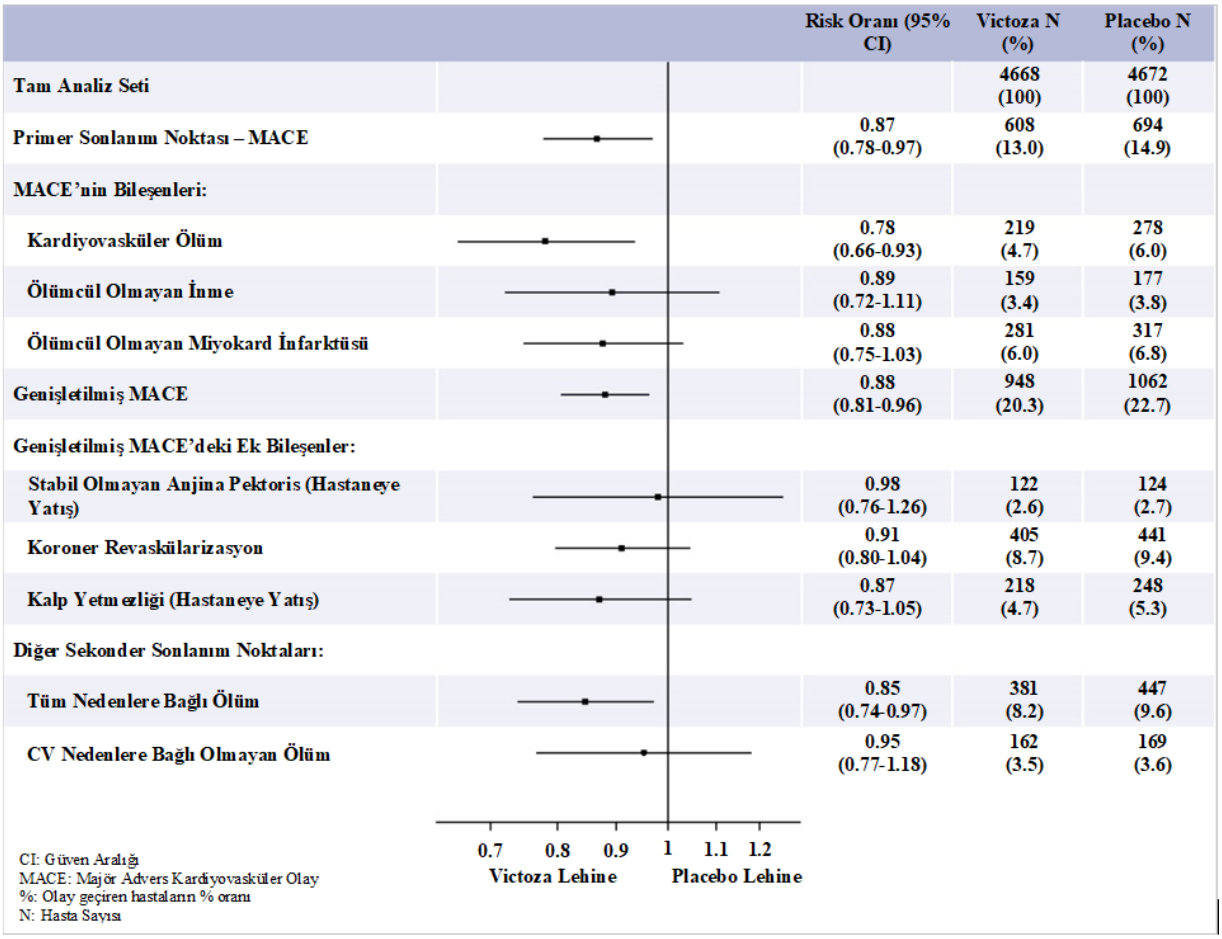
MACE riskini anlamlı derecede önlemiştir (Şekil 1). Tahmin edilen risk oranı 3 MACE bileşeni için de tutarlı olarak 1'in altındadır.

Liraglutid aynı zamanda genişletilmiş MACE riskini (primer MACE, hastaneye yatırmaya sebep olan stabil olmayan anjina pektoris, koroner revaskülarizasyon veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış) ve diğer sekonder sonlanım noktalarını da anlamlı olarak azaltmıştır (Şekil 2).

Şekil 1: İlk MACE'ye dek geçen sürenin Kaplan-Meier Analizi-Tam Analiz Seti



Şekil 2: Görülen Kardiyovasküler Olayların Her Biri İçin Forest Grafiği- Tam Analiz Seti



Standart tedaviye eklenen liraglutide karşı plasebo ile, başlangıçtan 36. aya kadar HbA_{1c} düzeyinde anlamlı ve kalıcı azalma (%-1,16'ya karşı %-0,77; tahmini tedavi farklılığı [TTF] %-0,40 [-0,45; -0,34]) gözlenmiştir. Başlangıçta insülin tedavisi almayan hastalarda insülin ile tedavinin yoğunlaştırılması ihtiyacı plaseboya karşı liraglutid ile %48 azalmıştır (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Kan basıncı ve kalp hızı

Liraglutid, faz 3a çalışmaları boyunca sistolik kan basıncını başlangıca kıyasla ortalama 2,3 ila 6,7 mmHg azaltmış olup, bu azalma aktif karşılaştırma ilacına kıyasla ortalama 1,9 ila 4,5 mmHg olmuştur. Liraglutid ile, LEADER dahil uzun dönem klinik çalışmalarında nabızda, başlangıçtan itibaren dakikada ortalama 2 ila 3 atım artış gözlenmiştir. LEADER çalışmasında nabız artışının kardiyovasküler olay riski üzerine uzun dönemde klinik etkisi gözlenmemiştir.

- Mikrovasküler değerlendirme

LEADER çalışmasında mikrovasküler olaylar nefropati ve retinopati sonuçlarını kapsar. Liraglutide karşı plasebo için ilk mikrovasküler olaya kadar olan zamanın analizinde HR 0,84 [0,73, 0,97] olarak hesaplanmıştır. Liraglutide karşı plasebo için HR, ilk nefropati olay zamanı için 0,78 [0,67, 0,92] ve ilk retinopati olay zamanı için 1,15 [0,87, 1,52]'dir.

- İmmunojenisite

Protein veya peptid içeren tıbbi ürünlerin potansiyel immunojenik özellikleriyle tutarlı olarak, hastalar liraglutid tedavisini takiben anti-liraglutid antikorları geliştirebilir. Ortalama olarak, hastaların %8,6'sı antikor üretmiştir. Antikor oluşumu ile liraglutid etkinliğinin azalması ilişkilendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Tip 2 diyabetli 10 yaş ve üzeri çocuk ve adölesanlarda metformin ± insulin üzerine eklenen, plaseboya karşı VİCTOZA® 1,8 mg'ın etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran çift kör bir çalışmada, VİCTOZA®, 26 hafta (-1,06, [-1,65, 0,46]) sonrasında HbA1c düşüşünde plasebo tedavisine göre daha üstündür. HbA1c'deki tedavi farklılığı, ek 26 haftalık açık etiket uzatımından sonra % 1,3 olmuştur ve bu VİCTOZA® ile sürdürülebilir glisemik kontrolü doğrulamıştır.

VİCTOZA®'nın etkililik ve güvenlilik profili, VİCTOZA® ile tedavi edilen yetişkin popülasyonunda gözlemlenen ile karşılaştırılabilir olmuştur. Yeterli glisemik kontrol veya tolere edilebilirlik baz alındığında çalışma gönüllülerinin % 30'u 0,6 mg dozda kalırken; % 17'si 1,2 mg'lık doza % 53'ü ise 1,8 mg'lık bir doza yükseltilmiştir.

Diğer klinik veriler:

Metformin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda (ortalama HbA_{1c} %8,5) liraglutid (1,2 mg ve 1,8 mg) ile sitagliptin (DPP-4 inhibitörü, 100 mg) etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı açık etiketli bir çalışmada, liraglutid ile 26 hafta sonunda HbA_{1c} düşüşü her iki dozda istatistiksel olarak sitagliptin tedavisine göre üstün bulunmuştur (-%1,24 ve -%1,50'ye karşılık -%0,90, p<0,0001). Liraglutid ile, sitagliptin tedavisi alan hastalara kıyasla belirgin kilo kaybı olmuştur (-2,9 kg ve -3,4 kg'ye karşılık -1,0 kg, p<0,0001). Liraglutid ve sitagliptin ile tedavi edilen hastalar kıyaslandığında liraglutid ile daha fazla oranda hasta, geçiçi bulantı deneyimlemiştir (liraglutid için %20,8 ve %27,1'e karşılık sitagliptin için %4,6). Liraglutid tedavisini (1,2 mg ve 1,8 mg) takiben 26 hafta sonra HbA_{1c} düzeyindeki düşüş ve sitagliptine kıyasla gözlenen üstünlük, 52 hafta sonrasında da korunmuştur (-%1,29 ve -%1,51'e karşılık -%0,88, p<0,0001). 52 hafta sonrasında sitagliptin tedavisi alan hastalar liraglutide geçirilmiş ve 78. haftada bu hastalarda istatistiksel olarak belirgin ek HbA_{1c} düşüşleri (-%0,24 ve -%0,45, %95 GA: -0,41'den -0,07 ve -0,67'den -0,23'e) ile sonuçlanmıştır ancak kontrol grubu mevcut değildir.

Metformin ve/veya sülfonilüre tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda (ortalama HbA_{1c} % 8,3) günde tek doz 1,8 mg liraglutid ile günde iki doz 10 mcg eksenatidin etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı açık etiketli çalışmada, liraglutid 26 hafta sonunda eksenatid tedavisinden HbA_{1c} düzeyini düşürmede anlamlı olarak üstün bulunmuştur (%–1,12 ve %–0,79; hesaplanan tedavi farkı: –0,33; %95 GA: –0,47 ila –0,18). Eksenatid ile karşılaştırıldığında liraglutid ile belirgin derecede daha fazla hastada %7'nin altında HbA_{1c} düzeylerine ulaşılmıştır (sırasıyla %54,2 ve %43,4, p=0,0015). İki ilaç da benzer düzeyde yaklaşık olarak 3 kg kilo kaybı sağlamıştır. 26 haftalık tedavi sonrası hasta tedavilerinin eksenatidden liraglutide değiştirilmesi 40. haftada HbA_{1c} düzeyinde ek ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlamıştır (-%0,32 ,%95 GA:-0,41'den 0,24'e) ancak resmi bir kontrol grubu bulunmamaktadır. 26 hafta boyunca liraglutid kullanan toplam 235 hastada 12 ciddi advers olay (%5,1) tespit edilirken eksenatid kullanan 232 hastada toplam 6 ciddi advers olay (%2,6) gözlenmiştir. Yan etkilerin sistem organ sınıfı açısından tutarlı bir eğilimi yoktur.

Metformin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan 404 hastada (ortalama HbA_{1c} % 8,4) 1,8 mg liraglutid ile 20 mcg liksisenatidin etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı açık etiketli bir çalışmada, 26 hafta sonunda liraglutidin liksisenatid tedavisine kıyasla HbA_{1c} düzeyini düşürmede daha üstün olduğu gösterilmiştir (%–1,83 ve %–1,21, p<0,0001). Liksisenatide kıyasla liraglutid ile anlamlı ölçüde daha fazla hasta hem <%7 (%74,2 ve %45,5, p<0,0001) hem de ≤%6,5 (%54,6 ve %26,2, p<0,0001) HbA1c hedefine ulaşmıştır. Her iki tedavi kolunda

da kilo kaybı gözlenmiştir (-4,3 kg liraglutid ile ve -3,7 kg liksisenatid ile). Gastrointestinal advers olaylar liraglutid tedavisi ile daha sık bildirilmiştir (% 43,6 ve %37,1).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Subkütan uygulamayı takiben liraglutidin emilimi yavaştır, maksimum konsantrasyona uygulama sonrası 8-12 saatte ulaşılır. Subkütan tek doz 0,6 mg liraglutid için tahmin edilen maksimum liraglutid konsantrasyonu 9,4 nmol/l (ortalama vücut ağırlığı yaklaşık 73 kg)'dir. 1,8 mg liraglutid ile ortalama kararlı durum liraglutid konsantrasyonu ($EAA_{\tau/24}$) yaklaşık olarak 34 nmol/l (ortalama vücut ağırlığı yaklaşık 76 kg)'ye ulaşmıştır. Liraglutid maruziyeti vücut ağırlığının artmasıyla azalır. Liraglutid maruziyet oranı dozla orantılı olarak artmaktadır. Liraglutid EAA için hastalar arası varyasyon katsayısı tek doz uygulamayı takiben %11'dir.

Subkütan uygulamayı takiben liraglutidin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %55'tir.

Dağılım:
Subkütan uygulama sonrası görünür dağılım hacmi 11-17 l'dir. Liraglutidin intravenöz uygulaması sonrası ortalama dağılım hacmi 0,07 l/kg'dır. Liraglutid büyük oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır (>%98).

Biyotransformasyon:
Sağlıklı olgulara tek bir radyoetiketli [^{3}H]-liraglutid dozu uygulamasını takip eden 24 saat boyunca, plazmadaki majör komponent bozulmamış liraglutid olmuştur. İki minör plazma metaboliti saptanmıştır (toplam plazma radyoaktivite maruziyetinin ≤%9 ve ≤%5'i). Liraglutid, major eliminasyon yolu olarak belirlenen spesifik bir organ olmaksızın büyük proteinlere benzer bir mekanizma ile metabolize olur.

Eliminasyon:
[^{3}H]-liraglutid dozu uygulamasını takiben, idrar veya dışkıda bozulmamış liraglutide rastlanmamıştır. Uygulanan radyoaktivitenin sadece küçük bir kısmı liraglutid ile ilişkili metabolitler olarak idrar veya dışkı ile atılmıştır (sırasıyla %6 ve %5). İdrar ve dışkı radyoaktivitesi temel olarak ilk 6-8 gün boyunca atılmıştır ve sırasıyla üç minör metabolite karşılık gelmektedir.

Subkütan uygulanan tek doz liraglutidi takiben ortalama klerens yaklaşık olarak 1,2 l/saat, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 13 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:
Sağlıklı olgulardaki farmakokinetik çalışma sonuçları ve hasta popülasyonunun (18 ila 80 yaş) farmakokinetik veri analizine göre yaş, liraglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik anlamlılıkta etkiye sahip değildir.

Cinsiyet:
Sağlıklı olgulardaki farmakokinetik çalışma ve kadın ve erkek hastaların popülasyon farmakokinetik veri analizinin sonuçlarına göre cinsiyet, liraglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik anlamlılıkta etkiye sahip değildir.

Etnik köken:
Beyaz, Siyah, Asyalı ve Hispanik gruplardan olguların dahil edildiği popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına göre etnik köken, liraglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik anlamlılıkta etkiye sahip değildir.

Obezite:
Popülasyon farmakokinetik analizi, beden kitle indeksinin (BKİ) liraglutidin farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Bir tek-doz çalışmasında, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan olgularda liraglutidin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hafif-orta derece karaciğer yetmezliği olan olgularda liraglutid maruziyeti %13-23 oranında azalmıştır.

Ağır karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh skoru >9) hastalarda maruziyet anlamlı derecede daha düşüktür (%44).

Böbrek yetmezliği:
Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan olgularda liraglutid maruziyeti düşüktür. Liraglutid maruziyeti, hafif (kreatinin klerensi, CrCl 50-80 ml/dk), orta (CrCl 30-50 ml/dk) ve ağır (CrCl <30 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyaliz gerektiren son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %33, %14, %27 ve %26 oranlarında düşüş göstermiştir.

Benzer olarak, 26 haftalık bir klinik çalışmada, tip 2 diyabeti ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların (CrCL 30-59 ml/dk, Bölüm 5.1'e bakınız) liraglutid maruziyetinin, tip 2 diyabetli ve normal böbrek fonksiyonlu ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastaları kapsayan başka bir klinik çalışma ile kıyaslandığında %26 oranında daha düşük olduğu görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon
10 yaş ve üzeri tip 2 diyabetli pediyatrik popülasyonun yer aldığı klinik çalışmalardaki farmakokinetik özellikler değerlendirilmiştir. Adölesanlar ve çocuklardaki liraglutid maruziyeti yetişkin popülasyonunda gözlenen ile karşılaştırılabilir olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi veya genotoksisite üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı veriler insana özel zararların olmadığını göstermiştir.

Sıçan ve farelerdeki 2-yıllık karsinojenisite çalışmalarında ölümcül olmayan tiroid C-hücreli tümörler görülmüştür. Sıçanlarda herhangi bir istenmeyen etkinin gözlenmediği en yüksek düzey (NOAEL) izlenmemiştir. Bu tümörler 20 ay boyunca tedavi alan maymunlarda görülmemiştir. Kemirgenlerdeki bu bulgulara, kemirgenlerin özellikle duyarlı olduğu, genotoksik olmayan, spesifik GLP-1 reseptörünün aracılık ettiği bir mekanizma sebep olmaktadır. İnsanlar için ilişki muhtemelen düşüktür ancak tamamen dışlanamaz. Tedaviyle ilişkili başka tümörler bulunmamıştır.

Hayvan çalışmaları doğurganlığa doğrudan zararlı etkiler işaret etmemektedir, ancak en yüksek dozda erken embriyonik ölümler hafifçe artmıştır. Gebeliğin orta döneminde VİCTOZA®

dozunun alınması maternal kilo ve fetal büyümede azalmayla birlikte benzer etkilerle sıçanların kaburgalarında ve tavşanlarda iskelet değişikliklerine sebep olmaktadır. Sıçanlar VİCTOZA®'ya maruz kaldıklarında neonatal büyüme azalmakta ve bu, yüksek doz grubunda sütten kesme sonrası dönemde de sürmektedir. Yenidoğan büyümesindeki azalmanın, direkt GLP-1 etkisine bağlı olarak yavrunun süt alımının azalmasından mı, yoksa azalmış kalori alımından kaynaklanan maternal süt üretiminin azalmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum fosfat dihidrat
Propilen glikol
Fenol
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

VİCTOZA®'ya ilave edilen maddeler liraglutidin bozunmasına neden olabilir. Geçimlilik çalışmaları yapılmamışsa, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

İlk kullanımdan sonra*:* 1 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C'de) saklanmalıdır.
Dondurulmamalıdır.
Dondurucu kısmın uzağında saklanmalıdır.

İlk kullanımdan sonra: 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında veya buzdolabında (2°C -8°C) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için, kalemin kapağı kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Poliolefin ve poliasetalden oluşan kullanıma hazır çok dozlu, kullanıldıktan sonra atılabilen kalem içinde bir piston (bromobutil) ve bir lamine kauçuk kapak (bromobutil/poliizopren) ile kapatılmış bir kartuş (tip 1 cam).

Her bir kalem 30 doz 0,6 mg, 15 doz 1,2 mg veya 10 doz 1,8 mg enjekte edebilen, 3 mL çözelti içermektedir.

Ambalaj boyutları:
1, 2, 3, 5 veya 10 kullanıma hazır kalem.

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

VİCTOZA® berrak ve renksiz, veya renksize yakın görünümde değilse kullanılmamalıdır.
Eğer donmuş ise VİCTOZA® kullanılmamalıdır.

VİCTOZA®, 8 mm uzunluğa ve 32 G inceliğe kadar olan iğnelerle uygulanabilir. Kalem, NovoFine® veya NovoTwist® tek kullanımlık iğne uçlarıyla kullanılmak üzere dizayn edilmiştir.
İğne uçları kutunun içinde bulunmamaktadır.

Hastaya her enjeksiyon sonrasında kullanılan enjeksiyon iğnesini "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" gerekliliklere uygun olarak atması gerektiği ve VİCTOZA® kalemi, ucunda iğne takılı olmaksızın saklaması gerektiği bildirilmelidir. Bu, kontaminasyon, enfeksiyon ve ilacın kalemden sızıntı yapmasını önleyecektir. Ayrıca, dozlamanın doğru olmasını da sağlayacaktır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

134/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18/10/2012
Ruhsat yenileme tarihi: 27/02/2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ