

Збирен извештај со особините на лекот

**Виктоза[®] 6 mg/ml
(Victoza[®] 6 mg/ml)**

7

1. Име на медицинскиот производ

Виктоза® 6 mg/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.

2. Квалитативен и квантитативен состав

1 ml од растворот содржи 6 mg liraglutide*. Едно претходно наполнето пенкало содржи 18 mg лираглутид во 3 ml.

*Хуман glucagon-like-peptid-1 (GLP-1) аналог добиен со рекомбинантна ДНК технологија во *Saccharomyces cerevisiae*.

За целосна листа на помошни супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. Фармацевтска форма

Раствор за инјектирање.

Бистар и безбоен или речиси безбоен, изотоничен раствор; pH=8,15

4. Клинички особености

4.1 Терапевтски индикации

Виктоза® се пропишува за третман на возрасни лица, адолесценти и деца на возраст од 10 години и постари со недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како надополнување на исхраната и вежбањето како:

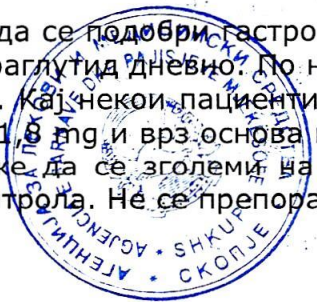
- Монотерапија кога метформин се смета за несоодветен поради интолеранција или контраиндикации
- Како надополнување на други лекови за третман на дијабетес

Резултатите од студиите во однос на комбинациите, ефектите на гликемиската контрола и кардиоваскуларните настани, како и испитуваната популација се дадени во деловите 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Позологија

За да се подобри гастро-интестиналната толерабилност, почетната доза е 0,6 mg лираглутид дневно. По најмалку една седмица, дозата треба да се зголеми на 1,2 mg. Кај некои пациенти се очекува корист од зголемување на дозата од 1,2 mg на 1,8 mg и врз основа на клиничкиот одговор, по најмалку една седмица дозата може да се зголеми на 1,8 mg за понатамошно подобрување на гликемиската контрола. Не се препорачуваат дневни дози поголеми од 1,8 mg.



Кога Виктоза® се додава на сулфониуреа или на инсулин, треба да се земе предвид намалување на дозата на сулфониуреа или инсулин со цел да се намали ризикот од појава на хипогликемија (погледнете го делот 4.4). Комбинирана терапија со сулфониуреа или тиазолидиндион е соодветна само за возрасни пациенти.

Само-контрола на гликемијата не е потребна за прилагодување на дозата на Виктоза®. Само-контрола на гликемијата е неопходна за прилагодување на дозата на сулфониуреа или на инсулин, особено кога се започнува третман со Виктоза® и дозата на инсулин е намалена. Се препорачува постепено намалување на дозата на инсулин.

Посебна група на пациенти

Возрасни пациенти (> 65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините. (погледнете го делот 5.2).

Ренално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно, умерено или тешко ренално оштетување. Не постојат терапевтски искуства кај пациенти со ренални заболувања во краен стадиум и поради тоа Виктоза® не се препорачува за употреба кај овие пациенти (погледнете ги деловите 5.1 и 5.2).

Хепатално оштетување

Нема препорака за прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. Не се препорачува употреба на Виктоза® кај пациенти со тешка форма на хепатално нарушување (видете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Не е потребно прилагодување на дозата за адолесценти и деца на возраст од 10 години и постари. Нема достапни податоци за деца под 10 години (погледнете ги деловите 5.1 и 5.2).

Начин на администрација

Виктоза® не смее да се администрира интравенски или интрамускулно.

Виктоза® се дава еднаш дневно во кое било време, независно од оброците и може да се инјектира поткожно во пределот на абдоменот, надколеницата или надлактицата. Местото на инјектирање и времето можат да се менуваат без да биде потребно прилагодување на дозата. Сепак, препорачливо е Виктоза® да се инјектира во приближно исто време во денот, откако ќе се избере најпогодното време за тоа. Местата на инјектирање треба секогаш да се ротираат со цел да се намали ризикот од амилоидни депозити на местото на инјектирање (погледнете го делот 4.8).

За подетални упатства за администрацијата, погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции содржани во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Лираглутид не треба да се употребува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 или за третман на дијабетична кетоацидоза.

Лираглутид не е замена за инсулин. Дијабетична кетоацидоза е пријавена кај инсулин-зависни пациенти по брзо прекинување или намалување на дозата на инсулин (погледнете го делот 4.2).

Не постојат терапевтски искуства кај пациенти со конгестивно срцево заболување класа IV според Њурошкото здружение за срце - New York Heart Association (NYHA) и од таа причина лираглутид не се препорачува за употреба кај овие пациенти.

Постои лимитирано искуство кај пациенти со инфламаторно цревно заболување и со дијабетична гастропареза. Употребата на лираглутид не се препорачува кај овие пациенти бидејќи е поврзано со транзиторни гастроинтестинални несакани реакции, вклучувајќи гадење, повраќање и дијареа.

Аспирација поврзана со општа анестезија или длабока седација

Случаи на пулмонална аспирација се пријавени кај пациенти кои примаат GLP-1 рецептор агонисти кои биле подложени на општа анестезија или длабока седација. Затоа, зголемениот ризик од резидуална гастрична содржина поради одложено празнење на желудникот (погледнете го делот 4.8) треба да се земе предвид пред да се извршат процедури со општа анестезија или длабока седација.

Акутен панкреатитис

Акутен панкреатитис е забележан при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за панкреатитис, треба да се прекине земањето лираглутид, доколку се потврди акутен панкреатитис, не треба да се почнува повторно со лираглутид. (погледнете ги деловите 4.8 и 5.1).

Заболување на тиреоидната жлезда

Несакани дејства врз тиреоидната жлезда, како што е гушавост беа пријавени за време на клиничките студии и тоа воглавно кај пациенти кај кои претходно постоело заболување на тиреоидната жлезда. Поради тоа, кај овие пациенти лираглутид треба да се применува претпазливо.



Хипогликемија

Пациентите кои примаат лираглутид во комбинација со сулфонилуреа или инсулин можат да имаат зголемен ризик од хипогликемија (погледнете го делот 4.8). Ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на сулфонилуреа или инсулин.

Дехидратација

Знаци и симптоми на дехидратација, вклучувајќи и ренално оштетување и акутно ренално нарушување беа пријавени кај пациенти третирани со лираглутид. Пациентите кои примаат лираглутид треба да бидат советувани за потенцијалниот ризик од дехидратација поврзана со гастро-интестинални несакани дејства и да преземат мерки на претпазливост за да избегнат губиток на течности.

Помошни супстанции

Виктоза® содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, поради тоа медицинскиот производ во основа се смета за „производ без натриум“.

Следливост

За да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се запише.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

In vitro, лираглутид покажа мошне мал потенцијал за инволвирање во фармакокинетички интеракции со други активни супстанции поврзани со цитохром P450 и врзување со плазма протеините.

Малото одложување на желудочното празнење со лираглутид може да влијае врз апсорпцијата на оралните медицински производи кои се примаат паралелно со оваа терапија. Студиите на интеракција не покажаа клинички релевантно одложување на апсорпцијата и поради тоа не е потребно прилагодување на дозата. Неколку пациенти кои примаа лираглутид пријавија барем една епизода на тешка дијареа. Дијареата може да влијае врз апсорпцијата на оралните медицинските производи кои се примаат паралелно со оваа терапија.

Варфарин и други кумарински деривати

Не е спроведена студија за интеракција. Не може да се исклучи клинички релевантна интеракција со активни супстанции со слаба растворливост и тесен терапевтски индекс како што е варфаринот. По започнување на терапија со лираглутид кај пациенти кои примаат варфарин или други кумарински деривати, се препорачува почесто следење на INR (International Normalized Ratio).

Парацетамол

Лираглутид не ја измени севкупната изложеност на парацетамол по единечна доза од 1000 mg. C_{max} на парацетамол беше намален за 31% и средниот t_{max} беше одложен за најмногу 15 минути. Не е потребно прилагодување на дозата при паралелна употреба со парацетамол.

Аторвастатин

Лираглутид не ја промени севкупната изложеност на аторвастатин до клинички релевантно ниво по администрација на единечна доза од 40 mg аторвастатин. Оттука, не е потребно прилагодување на дозата на аторвастатин кога тој се зема со лираглутид. C_{max} на аторвастатин беше намален за 38% и средниот t_{max} беше одложен од 1 час до 3 часа со лираглутид.

Гризеофулвин

Лираглутид не ја промени севкупната изложеност на гризеофулвин по администрација на единечна доза на 500 mg гризеофулвин. C_{max} на гризеофулвин беше зголемен за 37% и додека средниот t_{max} не се промени. Не е потребно прилагодување на дозите на гризеофулвин и други соединенија со ниска растворливост и висока пропустливост.

Дигоксин

Примањето на единечна доза од 1 mg дигоксин со лираглутид резултираше со намалување на AUC на дигоксин од 16%; C_{max} беше намален за 31%. Средното t_{max} на дигоксин беше одложено од 1 час до 1,5 часа. Врз основа на овие резултати, не е потребно прилагодување на дозите на дигоксин.

Лизиноприл

Примањето на единечна доза од 20 mg лизиноприл со лираглутид резултираше со намалување на AUC на лизиноприл од 15%; C_{max} беше намален за 27%. Средниот t_{max} на лизиноприл беше одложен од 6 часа до 8 часа со лираглутид. Врз основа на овие резултати, не е потребно прилагодување на дозите на лизиноприл.

Орални контрацептиви

Лираглутид ги намали C_{max} на етинилестрадиол и левоноргестрел за 12% и 13% соодветно, по примање на единечна доза на орален контрацептивен производ. T_{max} беше одложен за 1,5 часа со лираглутид кај обете соединенија. Немаше клинички релевантно дејство врз севкупната изложеност на етинилестрадиол или левоноргестрел. Не се очекува влијание врз контрацептивниот ефект кога се примаат заедно со лираглутид.

Инсулин

Не се евалуирани фармакокинетски или фармакодинамски интеракции помеѓу лираглутид и инсулин детемир кога се администрира единечна доза инсулин детемир 0,5 U/kg со лираглутид 1,8 mg при стабилна фаза на пациенти со тип 2 дијабетес.

Педијатриска популација

Студии за интеракции се спроведени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат соодветни податоци за употребата на лираглутид кај бремени жени. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3.). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Лираглутид не треба да се употребува за време на бременост и наместо тоа се препорачува употреба на инсулин. Доколку пациентката сака да забремени, или доколку забремени, треба да го прекине третманот со Виктоза®.

Доење

Не е познато дали лираглутид се елиминира со мајчиното млеко. Студиите врз животни покажуваат дека трансферот на лираглутид и метаболитите со слична структура во млекото е низок. Пред-клиничките студии покажаа намалување на неонаталниот раст поврзан со третманот кај стаорци цицалчиња (погледнете го делот 5.3.). Поради недостаток од искуство, Виктоза® не треба да се употребува за време на доењето.

Плодност

Покрај незначителниот пад на бројот на живи импланти, студиите со животни не покажаа штетни ефекти во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и употреба на машини

Виктоза® не влијае или незначително влијае на способноста за возење и употребата на машини. Пациентите треба да се советуваат да преземаат мерки на претпазливост за избегнување на хипогликемија додека возат или употребуваат машини, особено кога Виктоза® се употребува во комбинација со сулфонилуреа или со инсулин.

4.8 Несакани дејства

Збирно резиме на безбедносниот профил



Во пет големи и долготрајни клинички студии во фаза 3а, повеќе од 2500 возрасни пациенти добија третман само со Виктоза® или во комбинација со метформин, сулфониуреа (со или без метформин) или метформин заедно со розиглитазон.

Најчесто пријавувани несакани реакции за време на клиничките студии беа гастро-интестинални пореметувања: гадење и дијареа беа многу вообичаени, додека повраќање, констипација, болки во stomакот и диспепсија беа вообичаени. На почетокот на терапијата, овие гастро-интестинални несакани реакции можат да се појавуваат почесто. Овие реакции обично се намалуваат по неколку дена или седмици при континуиран третман. Вообичаени беа и главоболка и назофарингитис. Понатаму, хипогликемијата беше вообичаена и многу вообичаена при комбинација на лираглутид со сулфониуреа. Тешка хипогликемија примарно е забележана при комбинација со сулфониуреа.

Табеларен приказ на несакани реакции

Табела 1 ги прикажува несаканите реакции пријавени во фаза 3а од долготрајните контролирани студии, студијата LEADER (студија на долгорочните кардиоваскуларни исходи) и спонтаните (постмаркетиншки) извештаи. Зачестеноста кај сите настани е пресметана врз основа на нивната инциденца во фаза 3а од клиничките студии.

Зачестеноста се дефинира како: многу вообичаено ($\geq 1/10$); вообичаено ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретко ($< 1/10\,000$); непознато (не можат да се проценат од расположливите податоци). Во секоја од групите на зачестеност, се прикажани несаканите дејства според редоследот на опаѓање на сериозноста.

Табела 1 Несакани реакции идентификувани при долготрајни контролирани студии од фаза 3а, студијата за долгорочни кардиоваскуларни исходи (LEADER) испонтано (постмаркетиншки) рапортирани

MedDRA класификација на системски органи	Многу вообичаено	Вообичаено	Невообичаено	Ретко	Многу ретко	Непознато
Инфекции и инфестации		Назофарингитис Бронхитис				
Нарушување на имуниот систем				Анафила-ктичка реакција		

Нарушување на метаболизмот и исхраната		Хипогликемија Анорексија Намален апетит	Дехидратација			
Нарушување на нервниот систем		Главоболка Вртоглавица	Дисгезија			
Срцеви нарушувања		Забрзана срцева работа				
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Дијареа	Повраќање Диспепсија Болка во горниот дел на стомакот Констипација Гастритис Надуеност Абдоминална дистензија Гастроезофагјален рефлукс Абдоминален дискомфорт Забоболка	Одложено гастрично празнење	Интестинална опструкција	Панкреатитис (вклучувајќи и некротизирачки панкреатитис)	
Хепатобилијарни заболувања			Холелитијаза Холициститис			
Кожни и субкутани ткивни нарушувања		Осип	Уртикарија Чешање			Кожна алилои доза
Ренални и уринарни нарушувања			Ренално нарушување Акутна ренална инсуфициенција			
Општи нарушувања и состојби на местата на администрација		Замор Реакции на местото на инјектирање	Малаксаност			
Студии		Зголемено ниво на липаза* Зголемено ниво на				



		амилаза*				
--	--	----------	--	--	--	--

* Податоци од контролирана клиничка студија фаза 3b и 4 само каде што се мерени.

Опис на наведените несакани реакции

Во клинички студии со лираглутид како монотерапија, стапките на хипогликемија при употреба на лираглутид беа пониски во однос на стапките на хипогликемија кај пациенти кои го примале активниот компаратор (глимепирид). Најчесто забележани несакани појави беа гастроинтестинални, инфекции и инфестации.

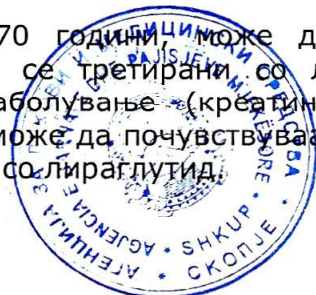
Хипогликемија

Повеќето епизоди на потврдена хипогликемија при клиничките испитувања беа минорни. Ниедна епизода на тешка хипогликемија не е забележана при студијата со лираглутид користена како монотерапија. Тешката хипогликемија може да се појави невообичаено и првенствено е воочена кога лираглутид се комбинира со сулфонилуреа (0.02 настани/пациент годишно). Многу малку епизоди (0,001 настани/пациент годишно) беа забележани при администрација на лираглутид во комбинација со други орални антидиабетици, освен со сулфонилуреа. Ризикот од хипогликемија е мал при комбинирана употреба со базален инсулин и лираглутид (1,0 настан на пациентова година, видете во делот 5.1). Во студијата LEADER, епизодите на тешка хипогликемија имаа пониска стапка со лираглутид наспроти плацебо (1.0 наспроти 1.5 епизоди на 100 пациентови години; проценет сооднос на стапките 0,69 [0,51 до 0,93]) (погледнете го делот 5.1). За пациенти третирани со премиксен инсулин на почетокот и најмалку во следните 26 седмици, стапката на тешка хипогликемија и кај лираглутид и кај плацебо беше 2,2 епизоди на 100 пациентови години.

Гастроинтестинални несакани реакции

Кога лираглутид е даден во комбинација со метформин, 20,7% од пациентите пријавиле најмалку една епизода на гадење и 12,6% од пациентите пријавиле барем една епизода на дијареа. При комбинирање на лираглутид со сулфонилуреа, 9,1% пациенти пријавиле најмалку една епизода на гадење, а 7,9% пациенти најмалку една епизода на дијареа. Повеќето реакции биле лесни до умерени и се јавиле во зависност од примената доза. Со континуирана терапија, честотата и интензитетот на несаканите реакции се намалиле кај повеќето пациенти кои иницијално почувствувале гадење.

Пациенти >70 години може да почувствуваат повеќе гастро-интестинални дејства кога се третирани со лираглутид. Пациентите со лесно и умерено бубрежно заболување (креатинин клиренс 60-90 ml/min и 30-59 ml/min соодветно), може да почувствуваат поизразени гастро-интестинални ефекти кога се третираат со лираглутид.



Холилетијаза и холициститис

Во текот на долгорочните, контролирани клинички испитувања од фаза 3а со лираглутид пријавени се неколку случаи на холилетијаза (0,4%) и холициститис (0,1%). Во студијата LEADER, зачестеноста на холилетијаза и холициститис изнесуваше 1,5% и 1,1% за лираглутид и 1,1% и 0,7% за плацебо соодветно (погледнете го делот 5.1).

Кожна амилоидоза

Можна е појава на кожна амилоидоза на местото на инјектирање (погледнете го делот дел 4.2.).

Прекин на терапијата

Инциденцата на прекин на терапијата како резултат на несакани реакции беше 7.8% кај пациентите третирани со лираглутид и 3,4% кај пациенти третирани со компараторот, при долготрајни контролирани студии (26 седмици или повеќе). Најчести несакани реакции што доведоа до прекин на терапијата со лираглутид беа гадење (2,8% од пациентите) и повраќање (1,5%).

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање се пријавени кај приближно 2% од пациентите кои примале Виктоза® при долготрајните контролирани студии (26 седмици или подолго). Овие реакции обично беа лесни.

Панкреатитис

Неколку случаи на акутен панкреатитис (<0.2%) беа пријавени во тек на долгорочните контролирани клинички студии од фаза 3а со Виктоза®. Панкреатитис беше исто така пријавен и кај пост-маркетиншката примена. Во студијата LEADER, зачестеноста на акутен панкреатитис, потврдена со финална одлука (адјудикација), изнесуваше 0,4% за лираглутид и 0,5% за плацебо соодветно (погледнете ги деловите 4.4 и 5.1).

Алергиски реакции

Алергиските реакции вклучувајќи и уртикарија, осип и чешање беа пријавени за време на употребата на Виктоза® на пазарот.

Неколку случаи на анафилактички реакции со дополнителни симптоми како што се хипотензија, палпитации, диспнеа и едем беа пријавени за време на употребата на Виктоза®. Неколку случаи (0,05%) на ангиоедем беа пријавени за време на долготрајните клинички студии со Виктоза®.

Педијатриска популација

Севкупно, фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите реакции кај адолесценти и деца на возраст од 10 години и постари беа споредливи со оние забележани кај возрасната популација. Стапката на потврдени епизоди на хипогликемија е поголема со лираглутид (0,58 настани/пациентова година) во однос на плацебо (0,29 настани/пациентова година). Кај пациенти третирани со инсулин пред потврдена епизода на хипогликемија, стапката е повисока со лираглутид (1,82 настани/пациентова година) во однос на плацебо (0,91



настани/пациентови години). Не се појавиле сериозни епизоди на хипогликемија во групата со лираглутид.

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции после добивање на одобрението за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик за медицинскиот производ. Здравствените работници се замолени да пријават сомнителни несакани реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Од клиничките студии и употребата на пазарот, биле пријавени предозирања до 40 пати над препорачаната доза на одржување (72 mg). Пријавените извештаи вклучуваат сериозно гадење, повраќање, дијареа и тешка хипогликемија.

Во случај на предозирање, потребно е да се примени соодветен супортивен третман во зависност од клиничките знаци и симптоми на пациентот. Пациентот треба да се следи за клинички знаци на дехидратација и треба да се следи нивото на шеќерот во крвта.

5. Фармаколошки својства

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се користат при дијабетес, аналози на глукагон сличниот пептид -1 (Glucagon Like Peptid- GLP-1) ATC код: A10BJ02

Механизам на дејство

Лираглутид е GLP-1 аналог со 97% секвенциона хомологност со хуманиот GLP -1, што се врзува и го активира GLP-1 рецепторот. GLP-1 рецепторот е целно место за нативниот GLP-1, ендеген инкретински хормон што ја потенцира глюкозно-зависната инсулинска секреција од бета клетките на панкреасот. За разлика од нативниот GLP-1, лираглутидот има фармакокинетички и фармакодинамски профил кај луѓето што е погоден за еднократна дневна администрација. По поткожната апликација, одложениот акциски профил се базира на три механизми: самоврзување, што резултира со бавна апсорпција; врзување со албуминот; и повисока ензимска стабилност кон ензимите дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) и неутрален ендопептидаза (NEP), што резултира со долг плазма полуживот.

Активноста на лираглутид е водена преку специфична интеракција со GLP-1 рецепторите, кое доведува до зголемување на цикличниот аденозин монофосфат (cAMP). Лираглутид ја стимулира инсулинската секреција на глюкозно-зависен начин. Истовремено, лираглутид ја намалува несоодветно високата глукагонска

секреција, исто така на глюкозно-зависен начин. Така, кога гликемијата е висока, инсулинската секреција е стимулирана, а глюкагонската секреција инхибирана. Во обратен случај, при хипогликемија, лираглутид ја ослабува инсулинската секреција, и не влијае на секрецијата на глюкагон. Механизмот на намалување на нивото на гликемија исто така вклучува и мало одложување на желудечното празнење. Лираглутид ја намалува телесната тежина и телесните масти со помош на механизми како што се намалување на чувството за глад и намален енергетски внес.

GLP-1 претставува физиолошки регулатор на апетитот и на калорискиот внес и GLP-1 рецепторот но точниот механизам на дејство не е целосно објаснет. Во студиите со животни, периферната администрација на лираглутид доведе до преземање во специфични мозочни регии кои се вклучени во регулација на апетит, кадешто лираглутидот преку специфични активации на GLP-1 рецепторите ја зголеми ситоста, а ги намали сигналите за глад, со што доведе до намалување на телесна тежина.

GLP-1 рецепторите исто така се изразени во конкретни локации во срцето, васкулаторниот, имунолошкиот систем и бубрезите. Во моделите на атеросклероза кај глупци, лираглутид ја спречи прогресијата на аортни плаки и го намали воспалението во плаките. Освен тоа, лираглутид имаше поволно дејство на плазма липидите. Лираглутидот не ја намали големината на веќе формираните плаки.

Фармакодинамски дејства

Лираглутид има 24 часовно дејство и ја подобрува гликемиската контрола со намалување на гликемијата на гладно и постпрандијалната гликемија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

Клиничка ефикасност и безбедност

И подобрувањето на гликемиската контрола и намалувањето на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет претставуваат составен дел од третманот на дијабетес тип 2.

Пет двојно слепи, рандомизирани, контролирани клинички студии од фаза 3а беа спроведени за да се процени ефектот на лираглутид врз контролата на гликемијата (Табела 2). Третманот со лираглутид даде клинички и статистички значајни подобрувања на гликозилираниот хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}), плазматската гликемија на гладно, како и постпрандијалната гликемија споредена со плацебо.

Овие студии вклучија 3978 изложени пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (2501 пациенти третирани со лираглутид), 53.7% мажи и 46.3% жени, 792 пациенти (508 третирани со лираглутид) беа на возраст ≥ 65 години и 113 субјекти (66 третирани со лираглутид) беа на возраст ≥ 75 години.



Дополнителни студии беа водени со лираглутид во кои беа вклучени 1901 пациент во 4 неслепи рандомизирани, контролирани клинички студии (вклучувајќи и 464, 658, 323 и 177 пациенти по студија) и една двојно-слепа, рандомизирана, контролирана клиничка студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и умерено ренално оштетување (279 пациенти).

Беше спроведена и голема студија на кардиоваскуларните исходи (студијата LEADER) со лираглутид, во која беа вклучени 9.340 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и под висок кардиоваскуларен ризик.

- *Контрола на гликемијата*

Монотерапија

Монотерапијата со лираглутид во период од 52 недели резултираше во статистички сигнификантна и одржлива редукција на HbA_{1c} , во споредба со глимепирид 8 mg (-0,84% за 1,2 mg, -1,14% за 1,8 mg наспроти -0,51% за компараторот) кај пациенти претходно третирани или со диета или со физичка активност или монотерапија со ОАЛ (орални антидијабетични лекови) со не повеќе од половина од максималната доза (Табела 2).

Комбинација со орални антидијабетици

При комбинирана терапија на лираглутид со метформин, глимепирид или метформин и розиглитазон или SGLT2 ± метформин во тек на 26 недели, резултираше со статистички сигнификантна и одржана редукција на HbA_{1c} споредено со пациентите кои примаа плацебо. (Табела 2).

Табела 2 Клинички испитувања од фаза 3 со лираглутид како монотерапија (52 недели) и во комбинација со орални антидијабетични лекови (26 недели)

		Средна почетна вредност на HbA_{1c}	Средна вредност на промена на HbA_{1c} од почетниот HbA_{1c}	Пациенти (%) кои достигнале $HbA_{1c} < 7\%$	Средна почетна тежина (kg)	Средна вредност на промена на тежината од почетната тежина (kg)
Монотерапија						
Лираглутид 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42.8 ¹ , 58.3 ³	92,1	-2.05**
Лираглутид 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50.9 ¹ , 62.0 ³	92,6	-2.45**

Глимепирид ⁴ 8 mg/ ден	248	8,23	-0,51	27.8 ¹ , 30.8 ³	93,3	1.12
Додаден на метформин (2,000 mg/ден)						
Лираглутид 1,2 mg	240	8.3	-0.97 [†]	35.3 ¹ , 52.8 ²	88.5	-2.58 ^{**}
Лираглутид 1,8 mg	242	8.4	-1.00 [†]	42.4 ¹ , 66.3 ²	88.0	-2.79 ^{**}
Плацебо	121	8.4	0.09	10.8 ¹ , 22.5 ²	91.0	-1.51
Глимепирид 4 mg/ ден	242	8.4	-0.98	36.3 ¹ , 56.0 ²	89.0	0.95
Додаден на глимепирид (4 mg/ден)						
Лираглутид 1,2 mg	228	8.5	-1.08 ^{**}	34.5 ¹ , 57.4 ²	80.0	0.32 ^{**}
Лираглутид 1,8 mg	234	8.5	-1.13 ^{**}	41.6 ¹ , 55.9 ²	83.0	-0.23 ^{**}
Глимепирид 8 mg/ ден	114	8.4	0.23	7.5 ¹ , 11.8 ²	81.9	-0.10
Розиглитазон 4 mg/ден	231	8.4	-0.44	21.9 ¹ , 36.1 ²	80.6	2.11
Додаден на метформин (2,000 mg/ден) + розиглитазон (4 mg два пати дневно)						
Лираглутид 1,2 mg	177	8.48	-1.48	57.5 ¹	95.3	-1.02
Лираглутид 1,8 mg	178	8.56	-1.48	53.7 ¹	94.9	-2.02
Плацебо	175	8.42	-0.54	28.1 ¹	98.5	0.60
Додаден на метформин (2,000 mg/ден) + глимепирид (4 mg/ден)						
Лираглутид 1,8 mg	230	8.3	-1.33 [*]	53.1 ¹	85.8	-1.81 ^{**}
Плацебо	114	8.3	-0.24	15.3 ¹	85.4	-0.42
Инсулин гларгин ⁴	232	8.1	-1.09	45.8 ¹	85.2	1.62
Додаден на SGLT2 ± метформин (≥1500 mg/ден)						
Лираглутид 1,2 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Плацебо	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Супериорност ($p < 0.01$) наспроти активниот компаратор;

**Супериорност ($p < 0.0001$) наспроти активниот компаратор;

***Супериорност ($p < 0.001$) наспроти активниот компаратор;



[†]Не-инфериорност ($p < 0.0001$) наспроти активниот компаратор

¹сите пациенти; ²претходна монотерапија со ОАД; ³претходно со диета третирани пациенти

⁵Виктоза[®] додадена на SGLT2i беше испитувана за сите одобрени дози на SGLT2i

⁴дозирањето на инсулин гларгин беше нескриено и направено според Водичот за титрација на инсулин гларгин. Титрацијата на дозата на инсулин гларгин беше правена од страна на пациентите по дадени инструкции од истражувачот.

Упатство за титрација на инсулин гларгин

Само-мерење на гликемијата на гладно FPG	Зголемување на дозата на инсулин гларгин (IU)
$\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) цел	Без прилагодувања
$> 5,5$ и $< 6,7$ mmol/l (> 100 и < 120 mg/dl)	0-2 IU ^a
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

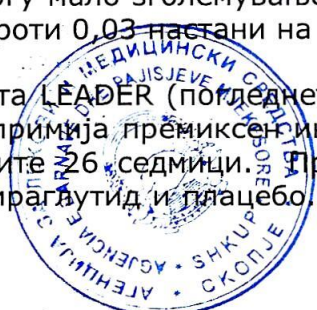
^aСогласно со индивидуално дадената препорака од страна на истражувачот при претходната посета, на пр. во зависност од тоа дали испитаникот почувствувал хипогликемија.

Комбинација со инсулин

Во 104-неделна клиничка студија, 57% од пациентите со дијабетес тип 2 третирани со инсулин деглудек во комбинација со метформин ја постигнале целната HbA_{1c} $< 7\%$ и останатите пациенти продолжиле во 26-неделна отворена студија и биле рандомизирани за додавање на лираглутид или единечна доза на инсулин аспарт (со најголемиот оброк). Во групата со инсулин деглудек + лираглутид, инсулинската доза беше намалена за 20% со цел да се намали ризикот од хипогликемија. Додавањето на лираглутид резултираше со статистички сигнификантно поголемо намалување на HbA_{1c} ($-0,73\%$ за лираглутид наспроти $-0,40\%$ за компараторот) и телесната тежина ($-3,03$ наспроти $0,72$ kg). Односот на хипогликемиски епизоди (пациентови години на изложеност) беше статистички сигнификантно помал кога се додава лираглутид во однос на додадена единечна доза на инсулин аспарт ($1,0$ наспроти $8,15$, однос: $0,13$, 95% CI: $0,08$ до $0,21$).

Во 52 неделна клиничка студија, додавањето на инсулин детемир на Виктоза[®] $1,8$ mg и метформин кај пациенти кои не ги постигнале гликемиските целни нивоа со лираглутид и метформин, резултираше со пад на HbA_{1c} од $0,54\%$ од почетната вредност во споредба со $0,20\%$ за контролната група со лираглутид $1,8$ mg и метформин. Ефектот на губиток на телесната тежина беше одржан. Имаше многу мало зголемување во однос на минорните хипогликемиски епизоди ($0,23$ наспроти $0,03$ настани на пациентови години).

Во студијата LEADER (погледнете го делот за кардиоваскуларна евалуација) 873 пациенти примија премиксен инсулин (со или без ОАД) на почетокот и најмалку во наредните 26 седмици. Просечната вредност на HbA_{1c} на почетокот беше $8,7\%$ за лираглутид и плацебо. Во 26-тата недела, проценетата средна промена



на HbA_{1c} беше -1,4% и -0,5% за лираглутид и плацебо соодветно, со проценета разлика во третманот од -0.9 [-1.00; -0.70]_{95% CI}. Овој безбедносен профил на лираглутид, во комбинација со премиксниот инсулин беше, севкупно споредлив со она што беше забележано кај плацебото во комбинација со премиксниот инсулин. (погледнете го делот 4.8)

Употреба кај пациенти со бубрежно оштетување

Во двојно-слепа студија која ја споредуваше ефикасноста и безбедноста на лираглутид 1,8 mg наспроти плацебо како дополнителна терапија на инсулин и/или орален антидијабетик кај пациенти со дијабетес тип 2 и умерено ренално оштетување, лираглутид беше супериорен во однос на плацебо третманот во редуцирање на HbA_{1c} после 26 недели (1,05% наспроти 0,38%).

Значително повеќе пациенти постигнаа HbA_{1c} под 7% со лираглутид во споредба со плацебо (52.8% наспроти 19.5%). Во двете групи беше забележано намалување на телесната тежина: -2,4 kg со лираглутид наспроти -1,09 kg со плацебо. Постоеше компаративен ризик од хипогликемиски епизоди помеѓу двете третирани групи. Безбедносниот профил на лираглутид беше генерално сличен со оној набљудуван во други студии со лираглутид.

- **Пропорција на пациенти што постигнале редукција на HbA_{1c}**

Лираглутид како монотерапија резултираше со статистички сигнификантно поголема пропорција на пациенти кои постигнале намалување на $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ за 52 недели, споредено со пациенти кои примаа глимепирид (37,6% за 1,8 mg и 28,0% за 1,2 mg наспроти 16,2% за компараторот).

Лираглутид во комбинација со метформин, глимепирид, метформин и розиглитазон или SGLT2i ± метформин резултираше со статистички сигнификантно поголема пропорција на пациенти кои постигнаа намалување на $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ за 26 недели, споредено со пациентите кои ги примаа само овие лекови.

- **Плазматска гликемија на гладно**

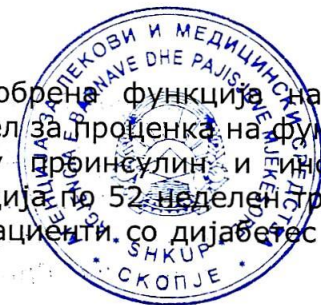
Третманот со лираглутид како единствен лек и во комбинација со еден или два орални антидијабетици, резултираше со редукција на нивото на гликемија на гладно за 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Ова намалување беше забележано во тек на првите две недели од третманот.

- **Постпрандијална гликемија**

Лираглутид ја намали постпрандијалната гликемија при сите три дневни оброци за 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l)

- **Функција на бета клетките**

Клиничките студии со лираглутид индицираат подобрена функција на бета клетките, базирано на мерења како хомеостатски модел за проценка на функција на бета клетките (НОМА-B) и на односот помеѓу преинсулин и инсулин. Подобрената прва и втора фаза на инсулинска секреција по 52 неделен третман со лираглутид беше демонстрирана на подгрупа на пациенти со дијабетес тип 2 (n=29)



- Телесна тежина

Третманот со лираглутид во комбинација со метформин, метформин и глимеирид, метформин и розиглитазон или SGLT2i со или без метформин беше поврзан со одржано намалување на телесната тежина во опсег од 0,86 до 2,62 kg во споредба со плацебо.

Поголема редукција на телесната тежина беше забележана кај поголем индекс на телесна маса (BMI) при почетната состојба.

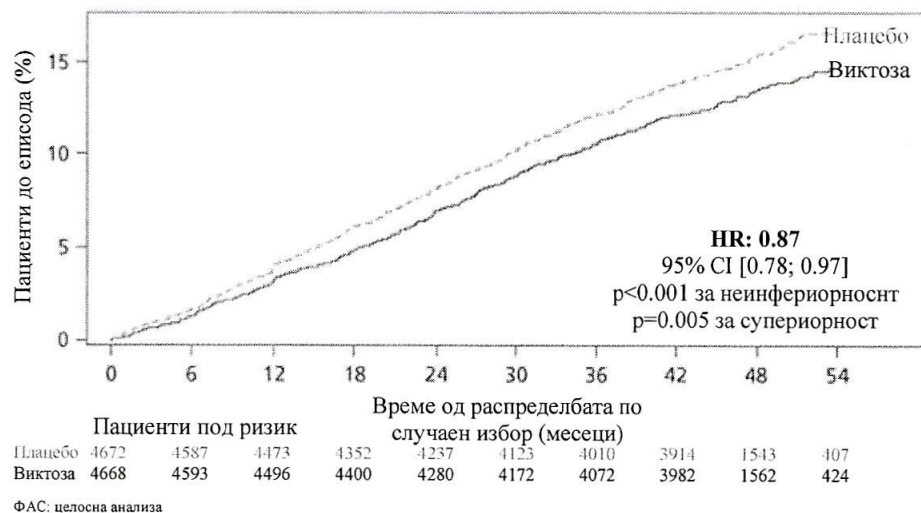
- Кардиоваскуларна евалуација

Пост-хок анализи на сериозни големи несакани кардиоваскуларни настани (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен удар) од сите среднодолги и долги студии во фаза 2 и фаза 3 (со траење во опсег од 26 до 100 недели), вклучувајќи 5607 пациенти (3651 изложени на лираглутид), не покажаа зголемување на кардиоваскуларниот ризик (однос на инциденца од 0,75 (95% CI 0.35%, 1.63) за лираглутид наспроти сите компаратори.

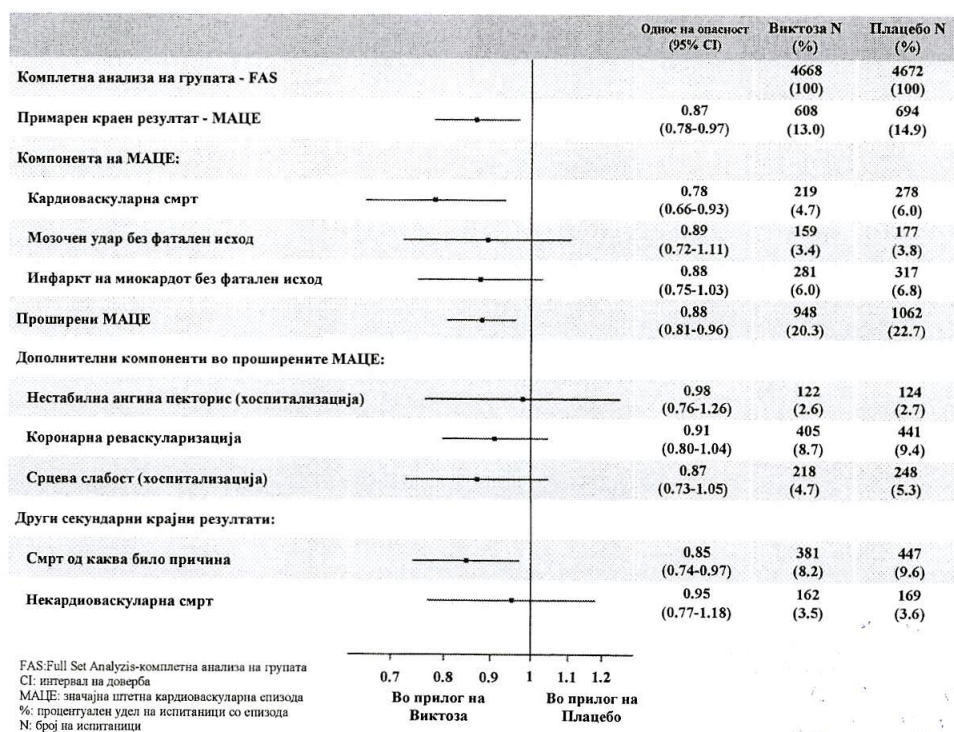
Студијата за ефектот и делувањето на лираглутид кај дијабетесот Евалуација на резултатите од кардиоваскуларните исходи - The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) е мултицентрична клиничка студија, плацебо контролирана, двојно-слепа во која беа вклучени 9,340 пациенти. Пациентите беа распределени по случаен избор во групата со лираглутид (4,668) или во групата со плацебо (4,672), обете групи како надополнување на стандардите за грижа за HbA_{1c} и кардиоваскуларните (KB) ризик фактори. Примарниот исход или витален статус на крајот на студијата беше утврден за 99,7% и 99,6% од пациентите распределени по случаен избор во групите со лираглутид и плацебо соодветно. Набљудувањето се вршеше во период од најмалку 3,5 години до најмногу 5 години. Во испитуваната популација беа вклучени пациенти на возраст ≥ 65 години (n=4.329) и ≥ 75 години (n=836) и пациенти со лесно (n=3,907), умерено (n=1,934) и тешко (n=224) бубрежно заболување. Просечната возраст беше 64 години а просечниот БМИ беше 32,5 kg/m². Просечното времетраење на дијабетесот беше 12,8 години.

Примарен краен резултат беше времето од распределбата по случаен избор до првото настанување на каков било мајорен несакан кардиоваскуларен настан - Major Cardiovascular Event - MACE (МАЦЕ): KB смрт, не-фатален инфаркт на миокардот или мозочен удар без фатален исход. Лираглутид беше супериорен во спречувањето на МАЦЕ во споредба со плацебо (Слика 1). Проценетиот сооднос на опасност (Hazard Ratio - HR) постојано беше под 1 за сите 3 компоненти на МАЦЕ.

Лираглутид исто така значително го намали ризикот од проширени МАЦЕ (примарни МАЦЕ, нестабилна ангина пекторис што доведува до хоспитализација, коронарна реваскуларизација или хоспитализација поради срцева слабост), како и други секундарни крајни резултати (Слика 2).

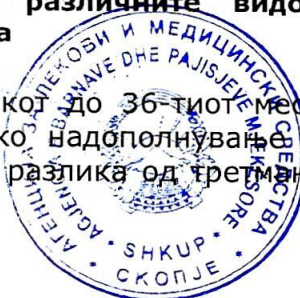


Слика 1: Каплан - Мејеров графикон на времето до првиот МАЦЕ – комплетна анализа на групата



Слика 2: Графикон (forest plot) од анализите на различните видови кардиоваскуларни настани – комплетна анализа на групата

Значително и одржливо намалување на HbA_{1c} од почетокот до 36-тиот месец беше забележано кај лираглутид наспроти плацебо, како и надополнување на стандардната грижа (-1.16% наспроти -0.77%; проценета разлика од третманот



[ETD] -0.40% [-0.45; -0.34]). Потребата за интензивирање на третманот со инсулин беше намалена за 48% со лираглутид наспроти плацебо кај инсулин-наивни пациенти на почетокот (HR 0.52 [0.48; 0.57])

- **Крвен притисок и фреквенција на срцето**

За време на испитувањата од фаза 3а, лираглутид го намали систолниот крвен притисок за, во просек, 2,3 до 6,7 mmHg од почетниот, а во споредба со активниот компаратор намалувањето изнесуваше 1,9 до 4,5 mmHg. Просечно зголемување на фреквенцијата на срцето од почетните 2 до 3 удари во минута е забележана кај лираглутид во долгорочните клинички испитувања, вклучувајќи ја тука и студијата LEADER. Во студијата LEADER, не беше забележано долгорочно клиничко влијание на зголемената срцева фреквенција врз кардиоваскуларните настани.

- **Микроваскуларна евалуација**

Во студијата LEADER, микроваскуларните настани опфатија нефропатски и ретинопатски исходи. Анализата на временскиот период до првиот микроваскуларен настан за лираглутид наспроти плацебо имаше HR од 0,84 [0,73, 0,97]. HR за лираглутид наспроти плацебо беше 0.78 [0.67, 0.92] за времето до првиот нефропатски настан односно 1,15 [0,87, 1,52] за првиот ретинопатски настан.

- **Имуногеност**

Конзистентно со потенцијално имуногените својства на медицинските производи што содржат протеини или пептиди, пациентите може да формираат анти-лираглутидни антитела после третманот со лираглутид. Просечно, 8,6% пациенти создаваат антитела. Создавањето антитела не е поврзано со намалување на ефикасноста на лираглутид.

Педијатриска популација

Во двојно слепа клиничка студија за ефикасноста и безбедноста на 1,8 mg Виктоза® наспроти плацебо како надополнување на метформин ± инсулин кај адолесценти и деца на возраст од 10 години и постари со дијабетес тип 2, Виктоза® беше супериорна во однос на плацебо третманот во намалувањето на HbA_{1c} по 26 недели (-1,06, [-1,65,0,46]). Разликата во HbA_{1c} на третманот беше 1,3% по дополнително 26-неделно отворено продолжение, со што се потврдува одржливата гликемиска контрола со Виктоза®.

Профилот на ефикасност и безбедност на Виктоза® беше сличен со оној кај возрасната популација третирана со Виктоза®.

Врз основа на соодветна гликемиска контрола и толерабилност, 30% од испитаниците во клиничката студија останале на доза од 0,6 mg, 17% ескалираа до доза од 1,2 mg и 53% ескалираа до доза од 1,8 mg.

Други клинички податоци

Во отворена студија за споредување на ефикасноста и безбедноста на лираглутид (1,2 mg и 1,8 mg) и ситаглиптин (DPP-4 инхибитор, 100 mg) кај пациенти кои се неадекватно контролирани на терапија со метформин (среден HbA_{1c} 8,5%), лираглутид и со двете дози беше статистички супериорен во однос на третманот со ситаглиптин во редуцирање на HbA_{1c} по 26 недели (-1,24%, -1,50% наспроти -0,90%; $p < 0,0001$). Пациентите третирани со лираглутид имаа сигнификантно намалување на телесната тежина во споредба со оние пациенти третирани само со ситаглиптин (-2,9 kg и -3,4 kg наспроти -1,0 kg, $p < 0,0001$). Поголеми пропорции на пациенти третирани со Виктоза® искусија транзиторна наузеа наспроти пациентите третирани со ситаглиптин (20,8% и 27,1% за лираглутид наспроти 4,6% за ситаглиптин). Редукцијата на HbA_{1c} и супериорноста наспроти ситаглиптин забележани по 26 недели третман со Виктоза® (1,2 mg и 1,8 mg) беше одржана по 52 неделен третман (-1,29% и -1,51% наспроти -0,88%, $p < 0,0001$). Префрлувањето на пациенти од ситаглиптин на лираглутид после 52 неделен третман резултираше со дополнително и статистички сигнификантно намалување на HbA_{1c} (-0,24% и -0,45%, 95% CI: -0,41 до -0,07 и -0,67 до -0,23) во 78 недела, но формална контролна група не беше достапна.

Во отворена студија за споредување на ефикасноста и безбедноста на лираглутид 1,8 mg еднаш дневно и ексенатид 10 mcg два пати дневно кај пациенти кои се неадекватно контролирани со терапија со метформин и/или сулфонилуреа (среден HbA_{1c} 8,3%), лираглутид беше статистички супериорен во однос на третманот со ексенатид во редуцирање на HbA_{1c} после 26 недели (-1,12% наспроти -0,79%; проценета разлика во третманот: -0,33; 95% CI: -0,47 до -0,18). Значително повеќе пациенти имаат постигнато HbA_{1c} под 7% со лираглутид во споредба со ексенатид (54,2% наспроти 43,4%, $p = 0,0015$). Двата третмана резултираа со среден губиток на телесната тежина од приближно 3 kg. Префрлувањето на пациентите од ексенатид на лираглутид по 26 недели третман резултираше со дополнително и статистички сигнификантно намалување на HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 до -0,24) во 40-та недела, но формална контролна група не беше достапна. За време на 26 недели, беа пријавени 12 сериозни настани кај 235 пациенти (5,1%) кои користеле лираглутид, додека 6 беа пријавени како сериозни несакани настани на 232 пациенти (2,6%) кои користеле ексенатид. Не постои конзистентна поврзаност во однос на системската органска класификација на настаните.

Во отворена студија која ги споредуваше ефикасноста и безбедноста на лираглутид 1,8 mg со ликсисенатид 20 mcg кај 404 пациенти, кои биле несоодветно контролирани на терапија со метформин (среден HbA_{1c} 8,4%), лираглутид беше супериорен во однос на ликсисенатид во редукција на HbA_{1c} после 26 неделен третман (-1,83% наспроти -1,21%, $p < 0,0001$). Сигнификантно повеќе пациенти достигнале HbA_{1c} под 7% со лираглутид наспроти ликсисенатид (74,2% наспроти 45,5%, $p < 0,0001$), како и целиот HbA_{1c} под или еднакво на 6,5% (54,6% наспроти 26,2%, $p < 0,0001$). Забележано е губење на телесна тежина кај двата третмана (-4,3 kg со лираглутид и -3,7 kg со ликсисенатид). Гастроинтестинални несакани настани биле по често пријавувани со лираглутид (43,6% наспрема 37,1%).



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата на лираглутид по поткожна администрација е бавна, постигнувајќи максималната концентрација по 8-12 часа од дозирањето. Проценетите максимални концентрации на лираглутид беа 9.4 pmol/l (просечна телесна тежина приближно 73 kg) при супкутана единечна доза на лираглутид 0,6 mg. Со 1,8 mg лираглутид, просечната стабилна состојба на концентрација на лираглутид ($AUC_{t/24}$) достигна приближно 34 pmol/l (просечна телесна тежина приближно 73 kg). Изложеноста на лираглутид се намалуваше со зголемување на телесната тежина. Изложеноста на лираглутид се зголемуваше право пропорционално со дозата. Интра-субјектниот коефициент на варијација на лираглутидот AUC беше 11% после единечна примена доза. Апсолутната биорасположливост на лираглутидот по поткожна администрација е приближно 55%.

Дистрибуција

Привидниот волумен на дистрибуција по поткожна администрација е 11-17 l. Средниот волумен на дистрибуција по интравенска администрација на лираглутид е 0,07 l/kg. Лираглутид значително се врзува за плазма протеините (>98%).

Биотрансформација

Во тек на 24 часа по администрација на единечна радиоактивно-означена [3H]-лираглутид доза кај здрави субјекти, најголемиот дел во плазмата беше интактен лираглутид. Беа детектирани два помали плазматски метаболити ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ од целокупната радиоактивно експонирана плазма). Лираглутид се метаболизира на сличен начин како големите протеини, без одреден орган кој би бил идентификуван како главен пат за елиминација.

Елиминација

По доза на [3H]-лираглутид, интактен лираглутид не беше детектиран во урината или фецесот. Само минорен дел од администрираната радиоактивност беше елиминиран како метаболити во врска со лираглутид преку урината и фецесот (6% и 5% соодветно). Радиоактивноста од урината и фецесот беше главно екскретирана во тек на првите 6-8 дена и кореспондираше на три минорни метаболити, соодветно.

Средниот клиренс по поткожна администрација на единечна доза лираглутид е приближно 1,2 l/h со полу-живот на елиминација од приближно 13 часа.

Посебна група на пациенти



Возрасни

Возраста немаше клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на лираглутид, базирано врз резултатите од фармакокинетската студија направена на здрави субјекти и популационите фармакокинетски анализи на податоци на пациенти (18 до 80 години).

Пол

Полот немаше клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на лираглутидот, базирано на резултатите од анализата на фармакокинетски на податоци кај машката и женската популација и фармакокинетски студии на здрави субјекти.

Етничко потекло

Етничкото потекло немаше клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на лираглутид, базирано на резултати од популациони фармакокинетички анализи во кои беа вклучени групи на бела раса, црна раса, азијати и латиноамериканци.

Обезност

Популационите фармакокинетски анализи укажуваат дека индексот на телесна маса (BMI) нема значаен ефект врз фармакокинетиката на лираглутидот.

Хепатално нарушување

Фармакокинетиката на лираглутид беше евалуирана кај пациенти со различен степен на хепатално нарушување во студија со еднаш дневно дозирање. Изложеноста на лираглутид беше намалена за 13-23% кај пациентите со лесно до умерено хепатално нарушување, споредено со здрави субјекти. Изложувањето беше значително пониско (44%) кај субјектите со тешко хепатално нарушување (Child Pugh вредност >9).

Бубрежно нарушување

Изложеноста на лираглутид беше намалена кај индивидуи со бубрежно нарушување споредено со индивидуи со нормална ренална функција. Изложеноста на лираглутид беше намалена за 33%, 14%, 27% и 26% кај пациенти со лесно нарушување (креатинин клиренс, CrCl 50-80 ml/min), умерено (CrCl 30-50 ml/min) и тешко (CrCl <30 ml/min) бубрежно нарушување и краен стадиум на ренална болест при што е неопходна дијализа, соодветно.

Слично, во 26-неделна клиничка студија, пациенти со дијабетес тип 2 и умерено ренално оштетување (CrCL 30-59 ml/min, видете го делот 5.1) имаат 26% пониска изложеност на лираглутид споредено во однос на одвоена студија вклучувајќи и пациенти со дијабетес тип 2 и нормална бубрежна функција или благо бубрежно оштетување.

Педијатриска популација

Фармакокинетските карактеристики беа определени со клинички студии кај педијатриска популација со дијабетес тип 2 на возраст од 10 години и повеќе. Изложеноста на лираглутид кај адолесценти и деца беше слична како онаа кај возрасната популација.



5.3 Предклинички безбедносни податоци

Предклиничките податоци не откриваат посебни штетни дејства врз луѓето базирано на конвенционални студии за безбедност во фармакологијата, токсичност од повторени дози или генотоксичност.

Несмртоносни тиреоидни С-клеточни тумори беа забележани при двегодишни студии за канцерогеност кај стаорци и глувци. Кај стаорците не беше забележано ниво на незабележано несакано дејство (NOAEL – no observed adverse effect level). Овие тумори не беа забележани кај мајмуни третирани 20 месеци. Овие откритија кај глодарите се предизвикани од не-генотоксични, специфични GLP-1 рецептор-посредувани механизми, кон кои глодарите се особено чувствителни. Релевантноста за човечките организми можно е да е сосема ниска, но сепак не може комплетно да се исклучи. Други тумори поврзани со третманот не се откриени.

Студиите врз животни не индицираа директен штетен ефект врз фертилноста, но благо беше покачена раната ембрионална смрт при примена на највисоки дози. Третманот со Виктоза® во текот на средниот гестациски период предизвика намалување на тежината на мајката и на растот на фетусот со нејасни ефекти на ребрата кај стаорците и скелетни варијации кај зајците. Неонаталниот раст кај стаорците беше редуциран кога беа експонирани на Виктоза® и продолжи и во пост лактацискиот период во групата што примаше високи дози на Виктоза®. Не е познато дали редуцираниот раст на младенчињата се должи на намалениот внес на мајчино млеко поради директниот ефект на GLP-1 или на намалената продукција на мајчино млеко поради намален внес на калории.

6. Фармацевтски состојки

6.1 Листа на помошни супстанции

Динатриум фосфат дихидрат
Пропилен гликол
Фенол
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Супстанциите додадени на Виктоза® можно е да предизвикаат деградација на лираглутид. Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење

30 месеци



По првата употреба: 1 месец.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).
Да не се замрзнува.
Да се чува подалеку од делот за смрзнување.

После првата употреба: Да се чува на температура под 30°C или во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.

Да се чува капачето на пенкалото со цел да се заштити од светлина

6.5 Природа и состав на контејнерот

Патрон (стакло тип 1) со гумен клип (бромобутил) и ламинирано гумено платно (бромобутил/полиизопрен) содржан во претходно наполнето мултидозно пенкало за еднократна употреба направено од полиолефин и полиацетал.

Секое пенкало содржи 3 ml раствор, со кое може да се инјектираат 30 дози од 0,6 mg; 15 дози од 1,2 mg или 10 дози од 1,8 mg.

Големина на пакувања од 2 и 3 претходно наполнети пенкала за инјектирање.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и друго ракување

Виктоза® не треба да се употребува ако не е бистра и безбојна, или речиси безбојна.

Виктоза® не треба да се употребува ако била замрзната.

Виктоза® може да се администрира со игли со должина до 8 mm и тенки 32 G. Пенкалото е изработено за да се користи со НовоФаин® или НовоТвист® игли за една употреба.

Иглите за инјектирање не се вклучени во пакувањето.

Пациентот треба да се советува за начинот на отстранување на употребените игли, согласно локалните прописи и да го чува Виктоза® пенкалото без игла на него. Ова спречува контаминација, инфекција и истекување. Тоа исто така осигурува дека направеното дозирање е точно.

7. Носител на решението за ставање на лекот во промет

Ново Нордиск Фарма дооел
ул. Никола Кљусев бр.11
1000 Скопје, РС Македонија

8. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет



Решение бр.: 11-9201/2 од 28.09.2018 за пакување со 2 наполнети пенкала
Решение бр.: 11-11650/2 од 28.09.2018 за пакување со 3 наполнети пенкала

9. Датум на првата авторизација/обнова на авторизација

Датум на обнова на авторизација: 28.09.2018 година

10. Датум на ревизија на текстот

април 2025 година

