

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Victoza[®], 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: liraglutid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 6 mg liraglutida*. Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 18 mg liraglutida u 3 mL rastvora.

*analog humanog glukagonu-sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na *Saccharomyces cerevisiae*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor, izotoničan rastvor; pH=8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Victoza je indikovano za terapiju dijabetes melitusa tip 2 koji nije odgovarajuće regulisan kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 10 i više godina, kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti

- kao monoterapija kada se smatra da primena metformina nije prikladna zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija;
- kao dodatak drugim lekovima u terapiji dijabetesa.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinovane terapije, efekte na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje, kao i na ispitivane populacije, videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost početna doza liraglutida je 0,6 mg dnevno. Nakon najmanje jedne nedelje, dozu treba povećati na 1,2 mg. Očekuje se da će za neke pacijente povećanje doze sa 1,2 mg na 1,8 mg biti korisno, te se u zavisnosti od kliničkog odgovora, posle najmanje jedne nedelje, doza može povećati na 1,8 mg u cilju daljeg poboljšanja glikemijske kontrole. Dnevne doze veće od 1,8 mg se ne preporučuju.

Kada se lek Victoza dodaje postojećoj terapiji sulfonilureom ili insulinom, potrebno je razmotriti smanjenje doze sulfoniluree ili insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4). Kombinovana terapija sa sulfonilureom je opravdana samo kod odraslih pacijenata.

Nije potrebno da pacijent sam sebi kontroliše koncentraciju glukoze u krvi, kako bi se prilagodila doza leka Victoza. Praćenje koncentracije glukoze u krvi samokontrolom je neophodno da bi se prilagodile doze

sulfoniluree i insulina, posebno kada se započinje primena leka Victoza, a doza insulina smanjuje. Preporučuje se postepeno smanjivanje doze insulina.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (>65 godina)

Ne zahteva se prilagođavanje doze u odnosu na godine pacijenta (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustava u terapiji pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti bubrega, pa se iz tog razloga kod ovih pacijenata ne preporučuje primena leka Victoza (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Victoza se ne preporučuje za primenu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod adolescenata i dece uzrasta od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece mlađe od 10 godina (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Način primene

Lek Victoza se ne sme primenjivati intravenski ili intramuskularno.

Lek Victoza se primenjuje jednom dnevno u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka, i može biti primenjen supkutano u abdomen, butinu ili nadlakticu. Mesto i vreme primene mogu se menjati bez prilagođavanja doze. Međutim, poželjno je da se lek Victoza primenjuje približno u isto vreme svakog dana, koje je odabrano kao najpogodnije. Za detaljnija uputstva o primeni videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Liraglutid ne treba da se primenjuje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 ili za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Liraglutid nije zamena za insulin. Dijabetesna ketoacidoza je prijavljivana kod insulin-zavisnih pacijenata nakon naglog prekida terapije ili smanjenja doze insulina (videti odeljak 4.2).

Ne postoje terapijska iskustva sa primenom ovog leka kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom stepena IV prema klasifikaciji New York Kardiološke asocijacije (engl. *New York Heart Association*, NYHA), i iz tog razloga primena liraglutida se kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Iskustva sa primenom ovog leka su ograničena kod pacijenata sa inflamatornom bolesti creva i dijabetesnom gastroparezom. Primena liraglutida se ne preporučuje kod ovih pacijenata, jer se dovodi u vezu sa prolaznim gastrointestinalnim neželjenim reakcijama, uključujući mučninu, povraćanje i dijareju.

Akutni pankreatitis

Kod primene agonista GLP-1 receptora primećena je pojava akutnog pankreatitisa. Pacijentima treba predočiti karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primenu liraglutida; ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, primenu liraglutida ne treba ponovo započeti (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Oboljenje tireoidne žlezde

Neželjena dejstva povezana sa tireoidnom žlezdom, kao što je gušavost, prijavljena su u kliničkim ispitivanjima i posebno kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanim oboljenjem tireoidne žlezde. Iz tog razloga liraglutid treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata.

Hipoglikemija

Pacijenti koji primaju liraglutid u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom mogu biti pod većim rizikom od hipoglikemije (videti pod 4.8). Rizik od hipoglikemije može biti umanjen smanjivanjem doze sulfoniluree ili insulina.

Dehidracija

Znaci i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje funkcije bubrega i akutnu insuficijenciju bubrega, prijavljeni su kod pacijenata na terapiji liraglutidom. Pacijente na terapiji liraglutidom treba upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije povezane sa neželjenim gastrointestinalnim efektima i preduzeti neophodne mere opreza kako bi se izbegao gubitak tečnosti.

Pomoćne supstance

Lek Victoza sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je “bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Liraglutid je u *in vitro* uslovima pokazao veoma slab potencijal za uključivanje u farmakokinetičke interakcije sa drugim aktivnim supstancama vezano za citohrom P450 i vezivanje za proteine plazme.

Neznatni zastoj u pražnjenju creva tokom primene liraglutida može da utiče na resorpciju istovremeno oralno primenjenih lekova. Studije interakcija nisu ukazale na klinički relevantan zastoj u resorpciji i iz tog razloga nije potrebno prilagođavanje doze. Nekoliko pacijenata lečenih liraglutidom prijavilo je najmanje jednu epizodu teške dijareje. Dijareja može da utiče na resorpciju istovremeno oralno primenjenih lekova.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Ispitivanja interakcija nisu sprovedena. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija sa aktivnim supstancama slabe rastvorljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*) nakon započinjanja terapije liraglutidom .

Paracetamol

Liraglutid nije promenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon primene jedne doze od 1000 mg. Vrednost C_{max} paracetamola je bila smanjena za 31%, a medijana t_{max} je bila odložena do 15 min. Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primene sa paracetamolom.

Atorvastatin

Liraglutid nije promenio ukupnu izloženost atorvastatinu do klinički značajnog stepena nakon primene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga, nije potrebno podešavanje doze atorvastatina kada se istovremeno primenjuje sa liraglutidom. Vrednost C_{max} atorvastatina bila je smanjena za 38%, a medijana t_{max} je bila produžena sa 1sat na 3 sata prilikom istovremene primene sa liraglutidom.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. Vrednost C_{max} grizeofulvina bila je povećana za 37%, dok se medijana t_{max} nije promenila. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina, kao ni drugih jedinjenja male rastvorljivosti i velike propustljivosti.

Digoksin

Primena jedne doze digoksina od 1 mg u kombinaciji sa liraglutidom dovela je do smanjenja sistemske izloženosti izražene kroz vrednost PIK digoksina za 16%; vrednost C_{max} je bila smanjena za 31%. Medijana t_{max} digoksina je bila produžena sa 1sat na 1,5 sat. Na osnovu ovih rezultata nije potrebno podešavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primena jedne doze lizinoprila od 20 mg u kombinaciji sa liraglutidom dovela je do smanjenja vrednosti PIK lizinoprila za 15%; vrednost C_{max} je bila smanjena za 27%. Medijana t_{max} lizinoprila bila je produžena sa 6 sati na 8 sati prilikom istovremene primene sa liraglutidom. Na osnovu ovih rezultata nije potrebno prilagođavanje doze lizinoprila.

Oralni kontraceptivni lekovi

Liraglutid je smanjio vrednost C_{max} etinilestradiola i levonorgestrela za 12%, odnosno 13%, nakon oralne primene jedne doze kontraceptivnog leka. T_{max} je odloženo za 1,5 sat u oba slučaja istovremene primene sa liraglutidom. Nije utvrđen klinički značajan uticaj na ukupnu raspoloživost bilo etinilestradiola, ili levonorgestrela. Stoga se može očekivati da istovremena primena ovih supstanci sa liraglutidom nema uticaja na kontraceptivni efekat.

Insulin

Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 nisu zapažene ni farmakokinetičke, ni farmakodinamske interakcije između liraglutida i insulina detemira prilikom primene jedne doze insulina detemira od 0,5 j./kg sa 1,8 mg liraglutida u stanju ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni liraglutida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat.

Liraglutid ne treba primenjivati tokom trudnoće, već se umesto ovog leka preporučuje insulin. Ako pacijentkinja planira trudnoću, ili je trudna, lečenje lekom Victoza treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se liraglutid izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da liraglutid, kao i njegovi metaboliti srodne strukture prelaze u mleko u malom stepenu. Pretklinička ispitivanja su pokazala smanjenje neonatalnog rasta dojenih mladunaca pacova koje se dovodi u vezi sa primenom leka (videti odeljak 5.3). Zbog nedostatka iskustva, lek Victoza ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Bez obzira na blago smanjenje broja živih implanata, ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne efekte u odnosu na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Victoza nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba posavetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju dok upravljaju vozilima i rukuju mašinama, posebno kada se lek Victoza primenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Tokom pet velikih dugotrajnih kliničkih studija faze 3a preko 2500 odraslih pacijenata je dobijalo lek Victoza kao monoterapiju ili u kombinaciji sa metforminom, sulfonilureom (sa ili bez metformina) ili metforminom i rozigitazonom.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva u toku kliničkih ispitivanja bila su gastrointestinalni poremećaji: mučnina i dijareja su bile veoma česte, dok su se povraćanje, konstipacija, bol u stomaku i dispepsija javljali često. Na početku terapije ova gastrointestinalna neželjena dejstva mogu se češće javljati. Ove reakcije obično nestaju za nekoliko dana ili nedelja kontinuiranog lečenja. Glavobolja i nazofaringitis su se takođe često pojavljivali. Štaviše, hipoglikemija se često pojavljivala, a kada je liraglutid primenjivan u kombinaciji sa sulfonilureom vrlo često. Teška hipoglikemija je prvobitno uočena pri kombinovanoj primeni liraglutida sa sulfonilureom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U Tabeli 1 su navedena neželjena dejstva prijavljena u fazi 3a dugoročnih, kontrolisanih kliničkih ispitivanja, tokom LEADER ispitivanja (dugotrajno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda) i putem spontanog (postmarketinškog) prijavljivanja. Učestalost svih događaja je izračunata na osnovu njihove incidence u fazi 3a kliničkih ispitivanja.

Učestalost je definisana kao: Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može biti procenjena iz raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije iz dugotrajnih kontrolisanih ispitivanja faze 3a, iz dugotrajnog ispitivanja kardiovaskularnih ishoda (LEADER) i spontanih (post-marketinških) izveštaja

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije		Nazofaringitis Bronhitis			
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktičke reakcije	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hipoglikemija Anoreksia Smanjen apetit	Dehidratacija		
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Vrtoglavica			

Kardiološki poremećaji		Ubrzan rad srca			
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Dijareja	Povraćanje Dispepsija Bol u gornjem delu stomaka Konstipacija Gastritis Nadimanje Nadutost stomaka Gastroezofagealno refluksno oboljenje Nelagodnost u stomaku Zubobolja	Odloženo pražnjenje želuca	Intestinalna opstrukcija	Pankreatitis (uključujući nekrotični pankreatitis)
Hepatobilijarni poremećaji			Holelitijaza Holecistitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija Svrab		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Oštećenje funkcije bubrega Akutna insuficijencija bubrega		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor Reakcije na mestu primene	Slabost		
Ispitivanja		Povećana vrednost lipaze* Povećana vrednost amilaze*			

* Iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze 3b i 4 samo tamo gde su merene.

Opis određenih neželjenih reakcija

U jednom kliničkom ispitivanju sa liraglutidom primenjenim kao monoterapija, bilo je manje slučajeva hipoglikemije prijavljenih u terapiji sa liraglutidom nego onih prijavljenih kod pacijenata lečenih aktivnim komparativnim lekom (glimepirid). Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su gastrointestinalni poremećaji, kao i infekcije i infestacije.

Hipoglikemija

Većina epizoda potvrđene hipoglikemije u kliničkim ispitivanjima bile su blažeg stepena. Nije uočena nijedna epizoda teške hipoglikemije u studiji sa liraglutidom koji je primenjivan kao monoterapija. Teška hipoglikemija može se povremeno javiti, a prvobitno je bila uočena u slučaju primene liraglutida u kombinaciji sa sulfonilureom (0,02 događaja/pacijent godina). Samo nekoliko epizoda (0,001 događaj/pacijent godina) uočeno je pri primeni liraglutida u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima koji ne pripadaju grupi derivata sulfoniluree. Rizik od hipoglikemija je mali kod kombinovane primene bazalnog insulina i liraglutida (1,0 događaj po pacijent godini, videti odeljak 5.1). U kliničkom ispitivanju LEADER, učestalost prijavljenih epizoda teške hipoglikemije bila je manja uz liraglutid nego uz placebo (1,0 naspram 1,5 događaja na 100 pacijent-godina; procenjen odnos učestalosti 0,69 [0,51 do 0,93]) (videti odeljak 5.1). Kod pacijenata koji su bili lečeni premiks insulinom na početku ispitivanja i najmanje tokom sledećih 26 nedelja, učestalost teške hipoglikemije iznosila je 2,2 događaja na 100 pacijent-godina uz liraglutid, kao i uz placebo.

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Kod primene liraglutida u kombinaciji sa metforminom, 20,7% pacijenata je prijavilo najmanje jednu epizodu mučnine, a 12,6% pacijenata prijavilo je najmanje jednu epizodu dijareje. U slučaju primene liraglutida u kombinaciji sa sulfonilureom, 9,1% pacijenata prijavilo je barem jednu epizodu mučnine, a 7,9% pacijenata je prijavilo barem jednu epizodu dijareje. Većina epizoda su bile blage do umerene i javljale su se u zavisnosti od primenjene doze leka. Kod većine pacijenata koji su na početku terapije imali mučninu, učestalost i težina se smanjuju tokom kontinuirane terapije.

Kod pacijenata starosti >70 godina može se javiti više gastrointestinalnih efekata tokom lečenja liraglutidom. Kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 60-90 mL/min, odnosno 30-59 mL/min) može se ispoljiti više gastrointestinalnih neželjenih dejstava tokom terapije liraglutidom.

Holelitijaza i holecistitis

Tokom dugotrajnih kontrolisanih kliničkih ispitivanja primene liraglutida faze 3a prijavljeno je nekoliko slučajeva holelitijaze (0,4%) i holecistitisa (0,1%). U kliničkom ispitivanju LEADER, učestalost holelitijaze i holecistitisa iznosila je 1,5% odnosno 1,1% tokom primene liraglutida i 1,1% odnosno 0,7% kod primene placeba (videti odeljak 5.1).

Odustajanje od terapije

U dugotrajnim kontrolisanim studijama (26 nedelja ili duže) učestalost isključivanja ispitanika iz studije zbog neželjenih reakcija iznosila je 7,8% kod pacijenata koji su primali liraglutid, a 3,4% kod pacijenata koji su primali komparator. Najčešće neželjene reakcije koja su dovodile do isključivanja pacijenata koji su primali liraglutid iz ispitivanja bila su mučnina (2,8% pacijenata) i povraćanje (1,5%).

Reakcije na mestu

Reakcije na mestu primene prijavljene su kod približno 2% pacijenata koji su primali lek Victoza tokom dugotrajnih (26 nedelja ili duže) kontrolisanih studija. Ove reakcije su obično bile blage.

Pankreatitis

Prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa (<0,2%) tokom dugotrajnih, kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze 3 sa lekom Victoza. Pankreatitis je takođe prijavljivan i nakon stavljanja leka u promet. U kliničkom ispitivanju LEADER, dodatno potvrđena učestalost akutnog pankreatitisa iznosila je 0,4% uz liraglutid i 0,5% uz placebo (videti pod 4.4 i 5.1).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući urtikariju, osip i svrab su prijavljivane nakon stavljanja leka Victoza u promet.

Nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija sa dodatnim simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edemi su prijavljeni nakon stavljanja leka Victoza u promet. Tokom svih dugotrajnih kliničkih ispitivanja sprovedenih sa lekom Victoza prijavljeno je nekoliko slučajeva (0,05%) angioedema.

Pedijatrijska populacija

Uopšteno posmatrano, učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod adolescenata i dece uzrasta od 10 i više godina bile su uporedive sa neželjenim reakcijama koje su zabeležene u odrasloj populaciji. Učestalost potvrđenih epizoda hipoglikemije bila je veća kada je primenjivan liraglutid (0,58 događaja/pacijent godina) u poređenju sa placebom (0,29 događaja/pacijent godina). Kod pacijenata koji su lečeni insulinom pre potvrđene epizode hipoglikemije, učestalost je bila veća kada je primenjivan liraglutid (1,82 događaja/pacijent godina) u poređenju sa placebom (0,91 događaj/pacijent godina). U grupi lečenoj liraglutidom nisu zabeležene epizode teške hipoglikemije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih studija i nakon stavljanja u promet, prijavljeni su slučajevi predoziranja do 40 puta većom dozom (72 mg) od preporučene doze održavanja. Opšte uzeto, pacijenti su prijavljivali tešku mučninu, povraćanje i dijareju. Nijedan od pacijenata nije prijavio tešku hipoglikemiju. Svi pacijenti su se oporavili bez komplikacija.

U slučaju predoziranja, treba započeti odgovarajuće suportivno lečenje u skladu sa kliničkim znacima i simptomima pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); analozi glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1).

ATC šifra: A10BJ02

Mehanizam dejstva

Liraglutid je GLP-1 analog, sa 97% sekvenci homologih u odnosu na humani GLP-1, koji se vezuje za GLP-1 receptor i aktivira ga. GLP-1 receptor predstavlja ciljno mesto dejstva nativnog GLP-1, hormona iz grupe endogenih inkretina, koji potencira sekreciju insulina iz beta-ćelija pankreasa zavisno od koncentracije glukoze. Za razliku od nativnog GLP-1, liraglutid kod ljudi ima farmakokinetički i farmakodinamski profil koji je pogodan za primenu jednom dnevno. Nakon supkutane primene, profil produženog delovanja se zasniva na tri mehanizma: samo-asocijaciji, što rezultuje sporom resorpcijom; vezivanju za albumin i većoj enzimskoj stabilnosti prema enzimima dipeptidil peptidazi-4 (DPP-4) i neutralnoj endopeptidazi (NEP), što dovodi do dužeg poluvremena u plazmi.

Dejstvo liraglutida ostvaruje se posredstvom specifične interakcije sa GLP-1 receptorima, što dovodi do porasta cikličnog adenzin monofosfata (cAMP). Liraglutid stimuliše sekreciju insulina zavisno od koncentracije glukoze u krvi. U isto vreme, liraglutid smanjuje prekomerno lučenje glukagona, takođe zavisno od koncentracije glukoze. Dakle, kada je koncentracija glukoze u krvi velika, stimuliše se sekrecija insulina, a inhibira sekrecija glukagona. Obratno, tokom hipoglikemije, liraglutid smanjuje sekreciju insulina i ne utiče na sekreciju glukagona. Mehanizam smanjenja koncentracije glukoze u krvi takođe uključuje i blago odloženo pražnjenja želuca. Liraglutid smanjuje telesnu masu, kao i masu telesnih masti putem mehanizama koji uključuju smanjenje gladi i energetskog unosa. GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, ali tačan mehanizam njegovog dejstva nije u potpunosti jasan.

U ispitivanjima na životinjama, periferna primena liraglutida dovela je do preuzimanja u određene delove mozga koji su uključeni u regulaciju apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1

receptora (GLP-1R) doveo do povećanja ključnih signala sitosti i smanjenja ključnih signala gladi i time doveo do smanjenja telesne mase.

GLP-1 receptori su eksprimirani i na specifičnim mestima u srcu, vaskularnom sistemu, imunskom sistemu i bubrezima. U modelima ateroskleroze na miševima, liraglutid je sprečio progresiju plaka aorte i smanjio inflamaciju plaka. Dodatno, liraglutid je imao povoljan efekat na vrednost lipida u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu već ustanovljenih plakova.

Farmakodinamski efekti

Dejstvo liraglutida traje 24 sata. Liraglutid poboljšava glikemijsku kontrolu smanjenjem koncentracije glukoze u krvi natašte i postprandijalno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Klinička efikasnost i bezbednost

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta sastavni su deo terapije dijabetesa tip 2.

Sprovedeno je pet dvostruko-slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze 3a kod odraslih pacijenata, sa ciljem da se utvrdi dejstvo liraglutida na kontrolu glikemije (Tabela 2). Terapija liraglutidom dovela je do klinički i statistički značajnih poboljšanja u vrednostima glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), glikemije natašte, kao i postprandijalno u poređenju sa placebom.

Ova ispitivanja su uključivala 3978 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (2501 pacijent lečen je liraglutidom), 53,7% muškog i 46,3% ženskog pola, 797 pacijenata (508 lečenih liraglutidom) bilo je ≥ 65 godina starosti i 113 pacijenata (66 lečenih liraglutidom) bilo je ≥ 75 godina starosti.

Sprovedena su dodatna ispitivanja sa liraglutidom koja su obuhvatila 1901 pacijenta u četiri randomizovana, kontrolisana, otvorena klinička ispitivanja (po studiji 464, 658, 323 i 177 pacijenata) i jedno dvostruko-slepo, randomizovano, kontrolisano kliničko ispitivanje pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (279 pacijenata).

Sprovedeno je i veliko ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (ispitivanje LEADER) sa liraglutidom kod 9340 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i velikim kardiovaskularnim rizikom.

- Kontrola glikemije

Monoterapija

Monoterapija liraglutidom tokom 52 nedelje dovela je do statistički značajnog i održivog smanjenja vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa terapijom glimepiridom u dozi od 8 mg (-0,84% za dozu od 1,2 mg, -1,14% za dozu od 1,8 mg naspram -0,51% za poredbeni lek) kod pacijenata koji su prethodno lečeni dijetom i fizičkom aktivnošću ili monoterapijom nekim oralnim antidijabetikom u dozi koja nije veća od polovine maksimalne doze (Tabela 2).

Kombinovana terapija sa oralnim antidijabeticima

U kombinovanoj terapiji, primena liraglutida tokom 26 nedelja, sa metforminom, glimepiridom ili metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 ± metforminom, imala je za rezultat statistički značajna i održiva smanjenja vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (Tabela 2).

Tabela 2 Klinička ispitivanja faze 3 u kojima je liraglutid primenjivan kao monoterapija (52 nedelje) i u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima (26 nedelja)

	N	Srednja početna vrednost HbA _{1c} (%)	Srednja vrednost promene HbA _{1c} od početne vrednosti (%)	Pacijenti (%) koji su postigli vrednost HbA _{1c} <7%	Srednja početna vrednost telesne mase (kg)	Srednja vrednost promene telesne mase od početne vrednosti (kg)
--	---	--	---	---	--	---

Monoterapija						
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/dan	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Dodatak metforminu (2000 mg/dan)						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/dan	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Dodatak glimepiridu (4 mg/dan)						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Roziglitazon 4 mg/dan	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + roziglitazonu (4 mg dva puta na dan)						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + glimepiridu (4 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulin glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Dodatak inhibitoru SGLT2⁵ ± metforminu (≥1500 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Superiornost (p<0,01) u odnosu na aktivnu poredbenu terapiju; **Superiornost (p<0,0001) u odnosu na aktivnu poredbenu terapiju; *** Superiornost (p<0,001) u odnosu na aktivnu poredbenu terapiju, [†]Neinferiornost (p<0,0001) u odnosu na aktivnu poredbenu terapiju

¹svi pacijenti; ²prethodna monoterapija oralnim antidijabetikom; ³pacijenti koji su prethodno bili na terapiji dijetom

⁵Lek Victoza kao dodatak inhibitoru SGLT2 ispitivan je u svim odobrenim dozama inhibitora SGLT2.

⁴Doziranje insulina glargina bilo je otvorenog tipa i primenjivano je u skladu sa smernicama za titriranje insulina glargina. Titriranje doze insulina glargina vršio je sam pacijent prema uputstvima koja je dobio od istraživača.

Smernice za titriranje insulina glargina

Vrednosti glukoze koju je pacijent sam sebi izmerio, natašte	Povećanje doze insulina glargina (i.j.)
≤5,5 mmol/L (≤100 mg/dL) Cilj	Doza se ne prilagođava
>5,5 i <6,7 mmol/L (>100 i <120 mg/dL)	0 – 2 i.j. ^a
≥6,7 mmol/L (≥120 mg/dL)	2 i.j.

^a U skladu sa preporukom istraživača prilagođenom za svakog pojedinog ispitanika prilikom prethodne posete, na primer u zavisnosti od toga da li je pacijent imao hipoglikemijsku epizodu.

Kombinovana terapija sa insulinom

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 104 nedelje, 57% pacijenata sa dijabetesom tip 2 lečenih insulinom degludekom u kombinaciji sa metforminom je postiglo ciljanu vrednost za HbA_{1c}<7%, dok su ostali pacijenti

nastavili terapiju u otvorenom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja uz randomizovano dodavanje liraglutida ili jedne doze insulina asparta (uz najobilniji obrok). U grupi koja je dobijala insulin degludek + liraglutid, doza insulina je smanjena za 20% kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. Dodavanje liraglutida je imalo za rezultat statistički značajno veće smanjenje HbA_{1c} (-0,73% za liraglutid naspram -0,40% za poredbenu terapiju) i telesne mase (-3,03 naspram 0,72 kg). Učestalost hipoglikemijskih epizoda (po pacijent-godina izloženosti) bila je statistički značajno manja kada se dodavao liraglutid u poređenju sa dodavanjem jedne doze insulina asparta (1,0 naspram 8,15; odnos: 0,13; 95% CI: 0,08 do 0,21).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, dodavanje insulina detemira kombinovanoj primeni liraglutida u dozi od 1,8 mg i metformina kod pacijenata kod kojih nisu postignuti glikemijski ciljevi primenom samo liraglutida i metformina, rezultovalo je smanjenjem HbA_{1c} od početne vrednosti za 0,54%, u poređenju sa smanjenjem od 0,20% u kontrolnoj grupi koja je dobijala liraglutid u dozi od 1,8 mg i metformin. Gubitak telesne mase je bio održiv. Došlo je do malog povećanja stope blažih hipoglikemijskih epizoda (0,23 prema 0,03 događaja po pacijent-godina).

U kliničkom ispitivanju LEADER (videti deo „Kardiovaskularna evaluacija“) 873 pacijenta primala su premiks (fiksnu mešavinu, engl. *premix*) insulina (u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima ili bez njih) na početku ispitivanja i najmanje sledećih 26 nedelja. Srednja vrednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,7% i za liraglutid i za placebo. U 26. nedelji procenjena srednja vrednost promene HbA_{1c} iznosila je -1,4% za liraglutid i -0,5% za placebo, uz procenjenju razliku između terapija od -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Bezbednosni profil primene liraglutida u kombinaciji sa premiks insulinom, sveukupno, bio je uporediv sa onim koji je primećen kod primene placeba u kombinaciji sa premiks insulinom (videti odeljak 4.8).

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

U dvostruko-slepom ispitivanju koje je poredilo efikasnost i bezbednost dodavanja 1,8 mg liraglutida naspram placeba na terapiju insulinom i/ili oralnim antidijabeticima kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i umerenim oštećenjem funkcije bubrega, liraglutid je bio superioran u odnosu na placebo u snižavanju HbA_{1c} nakon 26 nedelja (-1,05% naspram -0,38%). Značajno više pacijenata je postiglo HbA_{1c} ispod 7% sa liraglutidom u poređenju sa placebom (52,8% naspram 19,5%). U obe grupe je uočeno smanjenje telesne mase: -2,4 kg sa liraglutidom naspram -1,09 kg sa placebom. Rizik od hipoglikemijskih epizoda bio je uporediv između dve terapijske grupe. Bezbednosni profil liraglutida je, opšte uzeto, bio sličan profilu zapaženom u ostalim ispitivanjima sa liraglutidom.

- Udeo pacijenata kod kojih je postignuto smanjenje HbA_{1c}

Kada se koristio sam liraglutid zabeležen je statistički značajno veći udeo pacijenata koji su postigli HbA_{1c} ≤ 6,5% nakon 52 nedelje, u poređenju sa pacijentima koji su primali glimepirid (37,6% uz dozu od 1,8 mg i 28,0% uz dozu od 1,2 mg naspram 16,2% uz poredbeni lek).

Primena liraglutida u kombinaciji sa metforminom, glimepiridom, metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 ± metformin dovela je do statistički značajno većeg udela pacijenata kod kojih je nakon 26 nedelja postignuto HbA_{1c} ≤ 6,5% u poređenju sa pacijentima koji su dobijali pomenute lekove bez liraglutida.

- Koncentracija glukoze u plazmi natašte

Monoterapija liraglutidom ili terapija u kombinaciji sa jednim ili dva oralna antidijabetika rezultirala je smanjenjem koncentracije glukoze u plazmi natašte za 13-43,5 mg/dL (0,72-2,42 mmol/L). Ovo smanjenje je uočeno u toku prve dve nedelje terapije.

- Postprandijalna koncentracija glukoze

Liraglutid je smanjio postprandijalnu koncentraciju glukoze nakon sva tri dnevna obroka za 31-49 mg/dL (1,68-2,71 mmol/L).

- Funkcija beta-ćelija

Klinička ispitivanja sa liraglutidom ukazuju na poboljšanje funkcije beta-ćelija na osnovu merenja kao što su procena modela homeostaze za funkciju beta-ćelija (engl. *homeostasis model assessment for beta-cell*,

HOMA-B) i odnos proinsulin/insulin. Pобољшanje prve i druge faze sekrecije insulina posle 52 nedelje terapije liraglutidom uočeno je u podgrupi ispitanika sa dijabetesom tip 2 (n=29).

- Telesna masa

Primena liraglutida u kombinaciji sa metforminom, metforminom i glimepiridom, metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 sa ili bez metformina bila je povezana sa održivim smanjenjem telesne mase u rasponu od 0,86 kg do 2,62 kg u poređenju sa placeboom.

Veće smanjenje telesne mase uočeno je kod većih polaznih vrednosti indeksa telesne mase (BMI).

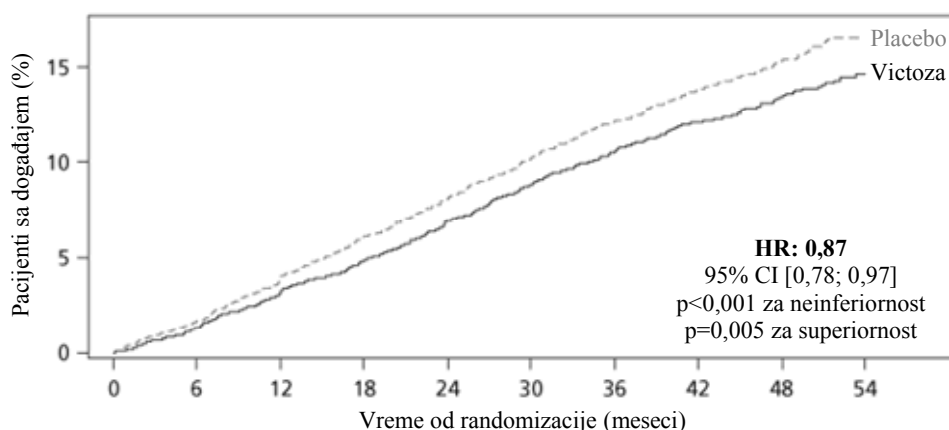
- Kardiovaskularna evaluacija

Naknadna analiza ozbiljnih značajnih kardiovaskularnih neželjenih događaja (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) iz svih srednje dugih i dugotrajnih kliničkih ispitivanja faze 2 i 3 (trajanja od 26 do 100 nedelja) koja je uključila 5607 pacijenata (3651 izloženo liraglutidu) nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika (odnos incidence od 0,75 [95% CI 0,35; 1,63]) za liraglutid naspram svih komparatora.

Ispitivanje LEADER (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) bilo je multicentrično, placeboom kontrolisano, dvostruko slepo kliničko ispitivanje, u kome je 9340 pacijenata bilo randomizovano da prima liraglutid (4668) ili placebo (4672), oba kao dodatak standardnim terapijama za smanjenje HbA_{1c} i faktora kardiovaskularnog (KV) rizika. Podaci o primarnom ishodu ili vitalnom statusu na kraju ispitivanja bili su dostupni za 99,7% ispitanika izloženih liraglutidu i 99,6% ispitanika koji su primali placebo. Praćenje je trajalo najmanje 3,5 godina, a najviše 5 godina. Ispitivana populacija uključivala je pacijente starosti od ≥ 65 godina (n=4329) i pacijente starosti ≥ 75 godina (n=836) i pacijente sa blagim (n=3907), umerenim (n=1934) ili teškim (n=224) oštećenjem funkcije bubrega. Srednja vrednost starosti iznosila je 64 godine, a srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) iznosila je 32,5 kg/m². Srednja vrednost trajanja dijabetesa iznosila je 12,8 godina.

Primarni parametar praćenja bilo je vreme od randomizacije do prve pojave bilo kog velikog kardiovaskularnog neželjenog događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events, MACE*): kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda. Liraglutid je bio superioran u prevenciji MACE događaja u odnosu na placebo (Slika 1). Procenjen odnos rizika (engl. *hazard ratio, HR*) konzistentno je bio manji od 1 za sva 3 pojedinačna MACE događaja.

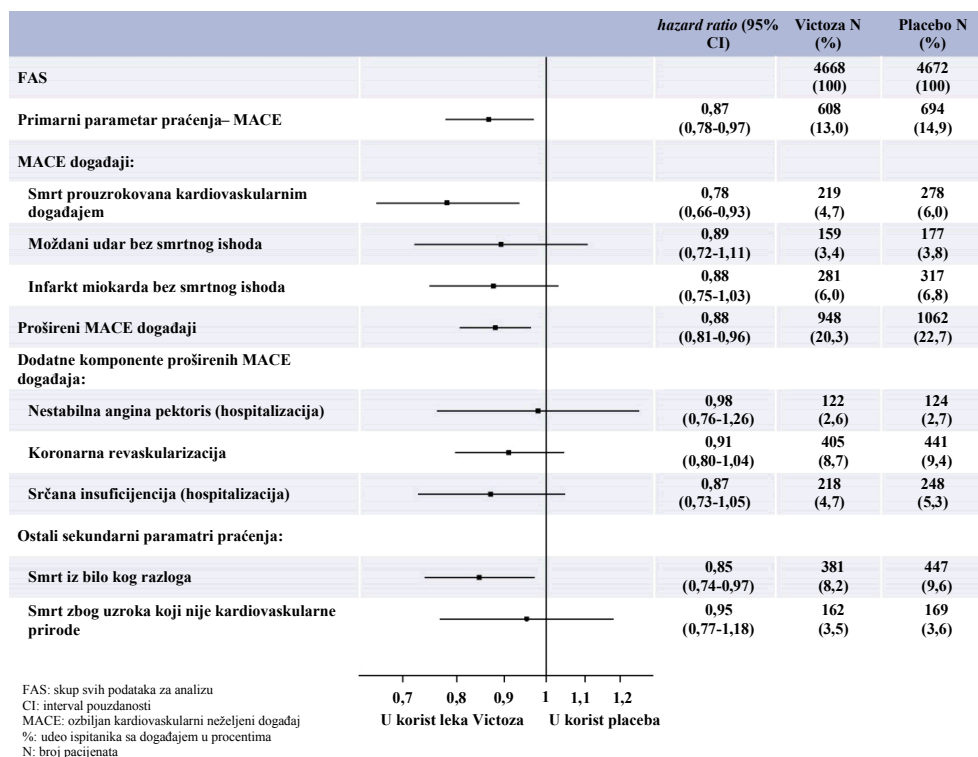
Liraglutid je značajno smanjio i rizik od proširenih MACE događaja (primarni MACE događaji, nestabilna angina pectoris koja dovodi do hospitalizacije, koronarna revaskularizacija ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije) i drugih sekundarnih parametara praćenja (Slika 2).



		Pacijenti sa rizikom									
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407	
Victoza	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424	

FAS (engl. *full analysis set*): skup svih podataka za analizu.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva vremena do prvog MACE događaja – FAS populacija



Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za analize pojedinačnih tipova kardiovaskularnih događaja – FAS populacija

Kod primene liraglutida kao dodatka standardnoj terapiji, primećeno je značajno i održivo sniženje HbA_{1c} od početne vrednosti do 36. meseca u odnosu na placebo (-1,16% prema -0,77%; procenjena razlika između terapija: -0,40% [-0,45; -0,34]). Potreba za intenziviranjem lečenja insulinom smanjila se za 48% uz liraglutid u odnosu na placebo među pacijentima koji pre početka ispitivanja nisu bili na terapiji insulinom (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Krvni pritisak i srčana frekvencija

Tokom trajanja ispitivanja faze 3a, liraglutid je snizio sistolni krvni pritisak u proseku za 2,3 do 6,7 mmHg u odnosu na početnu vrednost, što predstavlja sniženje od 1,9 do 4,5 mmHg u odnosu na poredbenu terapiju. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanje LEADER, zapaženo je srednje povećanje srčane frekvencije za 2-3 otkucaja u minutu u odnosu na početnu vrednost. U ispitivanju LEADER nije zapažen dugoročan klinički uticaj povećane srčane frekvencije na rizik od kardiovaskularnih događaja.

- Evaluacija mikrovaskularnih događaja

U ispitivanju LEADER, mikrovaskularne događaje činili su ishodi nefropatije i retinopatije. U analizi vremena do prvog mikrovaskularnog događaja uz liraglutid u odnosu na placebo vrednost HR je iznosila 0,84 [0,73; 0,97]. Vrednost HR za liraglutid u odnosu na placebo iznosila je 0,78 [0,67; 0,92] za vreme do prvog događaja nefropatije, i 1,15 [0,87; 1,52] za vreme do prvog događaja retinopatije.

- Imunogenost

U skladu sa potencijalno imunogenim svojstvima lekova koji sadrže proteine odnosno peptide, kod pacijenata se mogu razviti anti-liraglutid antitela nakon izlaganja liraglutidu. U proseku, 8,6% pacijenata razvilo je antitela. Stvaranje antitela nije povezano sa smanjenjem efikasnosti liraglutida.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slepom ispitivanju koje je poredilo efikasnost i bezbednost dodavanja leka Victoza u dozi od 1,8 mg naspram placeba na terapiju metformin ± insulin kod adolescenata i dece uzrasta od 10 i više godina sa dijabetesom tip 2, lek Victoza je bio superioran u odnosu na placebo u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 nedelja

(-1,06, [-1,65; 0,46]). Nakon dodatnih 26 nedelja otvorene produžne faze, razlika u terapijama u pogledu HbA_{1c} bila je 1,3%, čime je potvrđena kontinuirana kontrola glikemije uz lek Victoza.

Profil efikasnosti i bezbednosti leka Victoza uporediv je sa profilom zapaženim u odrasloj populaciji na terapiji lekom Victoza. Na osnovu adekvatne kontrole glikemije ili podnošljivosti, 30% ispitanika zadržano je na dozi od 0,6 mg, kod 17% doza je povećana na 1,2 mg dok je kod 53% doza povećana na 1,8 mg.

Ostali klinički podaci

U otvorenom ispitivanju, u kojem su se poredili efikasnost i bezbednost liraglutida (u dozi od 1,2 mg i 1,8 mg) i sitagliptina (DPP-4 inhibitora, u dozi od 100 mg) kod pacijenata koji nisu bili adekvatno kontrolisani terapijom metforminom (srednja vrednost HbA_{1c} 8,5%), liraglutid primenjen u obe doze je bio statistički superioran u odnosu na terapiju sitagliptinom u snižavanju HbA_{1c} nakon 26 nedelja (-1,24%, -1,50% naspram -0,90%, p<0,0001). Pacijenti na terapiji liraglutidom imali su značajno smanjenje telesne mase u poređenju sa pacijentima na terapiji sitagliptinom (-2,9 kg i -3,4 kg naspram -1,0 kg, p<0,0001). Procenat pacijenata kod kojih se javila prolazna mučnina je bio veći kod onih koji su dobijali liraglutid u odnosu na pacijente koji su dobijali sitagliptin (20,8% i 27,1% za liraglutid prema 4,6% za sitagliptin). Smanjenje HbA_{1c} i superiornost naspram sitagliptina zapaženi nakon 26 nedelja terapije liraglutidom (1,2 mg i 1,8 mg) bili su održivi nakon 52 nedelje terapije (-1,29% i -1,51% naspram -0,88%, p<0,0001). Prevođenje pacijenata sa sitagliptina na liraglutid nakon 52 nedelje terapije imao je za rezultat dodatno i statistički značajno smanjenje HbA_{1c} (-0,24% i -0,45%, 95% CI: -0,41 do -0,07 i -0,67 do -0,23) u 78. nedelji, ali formalna kontrolna grupa nije bila dostupna.

U otvorenom ispitivanju, koje je poredilo efikasnost i bezbednost liraglutida u dozi od 1,8 mg jednom dnevno u odnosu na eksenatid u dozi 10 mikrograma dva puta dnevno, kod pacijenata koji nisu bili adekvatno kontrolisani terapijom metforminom i/ili sulfonilureom (srednja vrednost HbA_{1c} 8,3%), liraglutid je bio statistički superioran u odnosu na terapiju eksenatidom u snižavanju HbA_{1c} nakon 26 nedelja (-1,12% naspram -0,79%; procenjena terapijska razlika: -0,33; 95% CI: -0,47 do -0,18). Značajno više pacijenata dostiglo je HbA_{1c} manje od 7% sa liraglutidom nego sa eksenatidom (54,2% naspram 43,4%, p=0,0015). Obe terapije dovele su do srednje vrednosti gubitka telesne mase za oko 3 kg. Prevođenje pacijenata sa eksenatida na liraglutid nakon 26 nedelja terapije imao je za rezultat dodatno i statistički značajno smanjenje HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 do -0,24) u 40 nedelji, ali formalna kontrolna grupa nije bila dostupna. Tokom 26 nedelja, bilo je 12 ozbiljnih neželjenih događaja u grupi od 235 (5,1%) pacijenata na terapiji liraglutidom prema 6 ozbiljnih neželjenih događaja kod 232 (2,6%) pacijenata na terapiji eksenatidom. Nije postojao dosledan obrazac u odnosu na klasu sistema organa na koje se odnose neželjeni događaji.

U otvorenom ispitivanju koje je poredilo efikasnost i bezbednost liraglutida u dozi od 1,8 mg naspram liksisenatida u dozi od 20 mikrograma kod 404 pacijenta koji nisu bili adekvatno kontrolisani terapijom metforminom (srednja vrednost HbA_{1c} 8,4%), liraglutid je bio superioran u odnosu na liksisenatid u smanjenju vrednosti HbA_{1c} nakon 26 nedelja terapije (-1,83% naspram -1,21%, p<0,0001). Značajno više pacijenata je dostiglo vrednost HbA_{1c} manju od 7% sa liraglutidom nego sa liksisenatidom (74,2% naspram 45,5%, p<0,0001), kao i ciljnu vrednost HbA_{1c} od 6,5% ili manju (54,6% naspram 26,2%, p<0,0001). Kod obe terapijske grupe primećen je gubitak telesne mase (-4,3 kg uz liraglutid i -3,7 kg uz liksisenatid). Gastrointestinalni neželjeni događaji češće su bili prijavljivani kod terapije liraglutidom (43,6% prema 37,1%).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija liraglutida nakon supkutane primene je spora, maksimalna koncentracija se dostiže za 8-12 sati nakon primene doze leka. Procenjena maksimalna koncentracija liraglutida bila je 9,4 nanomola/L za pojedinačnu primenu supkutane doze liraglutida od 0,6 mg (srednja vrednost telesne mase približno 73 kg). Primenom doze od 1,8 mg liraglutida, prosečna ravnotežna koncentracija liraglutida (PIK_{τ/24}) dostigla je približno 34 nanomola/L (srednja vrednost telesne mase približno 76 kg). Izloženost liraglutidu se smanjuje sa povećanjem telesne mase. Izloženost liraglutidu povećavala se proporcionalno sa povećanjem doze. Individualni koeficijent varijacije za PIK liraglutida iznosio je 11% nakon primene pojedinačne doze.

Apsolutna biološka raspoloživost liraglutida nakon supkutane primene je oko 55%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon supkutane primene je 11-17 L. Srednji volumen distribucije nakon intravenske primene liraglutida je 0,07 L/kg. Liraglutid se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (>98%).

Biotransformacija

Tokom 24 sata posle primene pojedinačne doze radioaktivno obeleženog [³H]-liraglutida zdravim ispitanicima, glavna komponenta u plazmi bio je nepromenjen liraglutid. Otkrivena su dva manja metabolita u plazmi (≤9% i ≤5% od ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti). Liraglutid se metaboliše na sličan način kao i veliki proteini, pri čemu nije identifikovan specifičan organ koji predstavlja glavni put eliminacije.

Eliminacija

Nakon primene doze [³H]-liraglutida, nepromenjen liraglutid nije otkriven u urinu ili fecesu. Samo manji deo primenjene radioaktivnosti ekskretovan je u obliku metabolita srodnih liraglutidu putem urina (6%) ili fecesa (5%). Radioaktivnost urina i fecesa uglavnom se pojavljivala u toku prvih 6-8 dana i poticala je od tri manja metabolita.

Srednja vrednost klirensa nakon supkutane primene jedne pojedinačne doze liraglutida je oko 1,2 L/sat, uz poluvreme eliminacije od približno 13 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Godine nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liraglutida, na osnovu rezultata farmakokinetičke studije na zdravim ispitanicima i populacione farmakokinetičke analize podataka pacijenata (18 do 80 godina).

Pol

Pol nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liraglutida na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke analize podataka pacijenata muškog i ženskog pola, kao i na osnovu jedne farmakokinetičke studije na zdravim ispitanicima.

Rasa

Različito poreklo nije imalo klinički relevantan uticaj na farmakokinetiku liraglutida na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke analize koja je uključila pacijente iz grupe pripadnika bele, crne rase, Azijata i Hispanoamerikanaca (engl. *Hispanic group*).

Gojaznost

Populaciona farmakokinetička analiza nije ukazala na to da indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) ima značajan uticaj na farmakokinetiku liraglutida.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika liraglutida je procenjivana kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre u ispitivanju u kome je primenjena pojedinačna doza leka. Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13-23% kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izloženost je bila značajno manja (44%) kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor >9).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost liraglutidu bila je smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa osobama sa očuvanom funkcijom bubrega. Izloženost liraglutidu je bila smanjena za 33% kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina, CrCl 50-80 mL/min), za 14% kod pacijenata sa umerenim (CrCl 30-50 mL/min) i

za 27% kod onih sa teškim (CrCl<30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, odnosno za 26% u terminalnom stadijumu bolesti bubrega kada se zahteva dijaliza.

Slično, u kliničkom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja, kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-59 mL/min, videti odeljak 5.1) izloženost liraglutidu bila je za 26% manja u poređenju sa zasebnim ispitivanjem koje je uključivalo pacijente sa dijabetesom tip 2 sa očuvanom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičke karakteristike procenjivane su u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 10 i više godina, sa dijabetesom tip 2. Izloženost liraglutidu kod adolescenata i dece bila je uporediva sa izloženošću zapaženom u populaciji odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Tumori C-ćelija tireodne žlezde koji nisu doveli do smrtnog ishoda, uočeni su u dvogodišnjim studijama karcinogenosti na pacovima i miševima. Kod pacova, nije se mogla utvrditi najveća doza bez štetnog efekta (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Ovi tumori nisu uočeni kod majmuna kod kojih je lek primenjivan tokom 20 meseci. Pomenuti nalazi kod glodara se objašnjavaju negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorima, na koji su glodari posebno osetljivi. Relevantnost za primenu kod ljudi je verovatno mala, ali se ne može potpuno isključiti. Nije utvrđen nijedan drugi tumor koji se može povezati sa terapijom liraglutidom.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktan štetan uticaj kada je u pitanju plodnost, ali je prilikom primene najveće doze uočeno blago povećanje embrioletalnosti u ranoj fazi. Primena leka Victoza tokom srednjeg gestacionog perioda izazvala je smanjenje telesne mase majke i fetalnog rasta, a nejasan uticaj primećen je na rebra kod pacova i skeletne promene kod kunića. Neonatalni rast pacova bio je smanjen dok su bili izloženi leku Victoza, što se nastavilo nakon perioda prestanka sisanja u grupi koja je primala veliku dozu leka. Nije poznato da li je smanjen rast mladunaca izazvan time što je smanjeno unošenje mleka zbog direktnog GLP-1 uticaja ili smanjenog stvaranja mleka kod majke zbog smanjenog kalorijskog unosa kod majki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum fosfat, dihidrat
Propilenglikol
Fenol
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Supstance koje se dodaju leku Victoza mogu da izazovu degradaciju liraglutida. S obzirom da studije kompatibilnosti nisu izvršene, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka: 30 meseci.

Posle prvog otvaranja: 1 mesec.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja leka pre prvog otvaranja: Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u frižideru dalje od komore za zamrzavanje.

Uslovi čuvanja leka posle prvog otvaranja: Čuva se na temperaturi ispod 30°C ili u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjen injekcioni pen čuvati sa poklopcem u cilju zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je uložak (staklo tipa 1) sa klipom (bromobutil) i zatvaračem od laminarne gume (bromobutil/poliizopren) koji se nalazi u jednokratnom, višedoznom napunjenom peni, izrađenom od poliolefina i poliacetala.

Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora, može otpustiti 30 doza od 0,6 mg, 15 doza od 1,2 mg ili 10 doza od 1,8 mg.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 3 napunjena injekciona pena i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Victoza ne treba koristiti ako nije bistar i bezbojan, ili skoro bezbojan.

Lek Victoza ne treba koristiti ako je bio zamrznut.

Lek Victoza se može primenjivati pomoću igala dužine do 8 mm, promera poput 32G. Predviđeno je da se napunjen injekcioni pen koristi sa NovoFine[®] ili NovoTwist[®] iglama za jednokratnu upotrebu.

Igle nisu priložene u originalnom pakovanju leka.

Pacijenta treba uputiti da uklanja igle posle svakog ubrizgavanja u skladu sa važećim propisima, kao i da odlaže i čuva napunjen injekcioni pen bez zavrnutе igle. Na ovaj način se sprečava kontaminacija, infekcija i curenje leka, a takođe se obezbeđuje i tačno doziranje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD

Milutina Milankovića 9b

Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom peni, 2 x 3 mL: 515-01-01262-20-001

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom peni, 3 x 3 mL: 515-01-01263-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 2 x 3 mL: 23.08.2010.

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 3 x 3 mL: 23.08.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 2 x 3 mL: 09.03.2021.

Victoza, 6 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 3 x 3 mL: 09.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.