

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti, 6 mg liraglutid* içerir. Bir kullanıma hazır kalem, 3 mL'de 18 mg liraglutid içerir.

* *Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) analogu.

Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

SAXENDA®, başlangıç vücut kitle indeksi (VKİ) aşağıdaki gibi olan erişkin hastaların, kilo yönetiminde düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktiviteye ek tedavi olarak endikedir:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezite), veya
- Disglisemi (pre-diyabet veya tip 2 diyabet), hipertansiyon, dislipidemi ya da obstruktif uyku apnesi gibi kilo ile ilişkili en az bir komorbidite varlığında $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ila $< 30 \text{ kg/m}^2$ (fazla kilolu).

Eğer hastalar, 3,0 mg/gün dozunda 12 haftalık tedavinin sonunda başlangıçtaki vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmemişlerse, SAXENDA® tedavisi kesilmelidir.

Adölesanlar (>12 yaş)

SAXENDA®, aşağıdakilere sahip olan 12 yaş ve üzeri adölesan hastalarda kilo yönetiminde sağlıklı beslenme ve artırılmış fiziksel aktiviteye ek olarak kullanılabilir:

- Obezite (uluslararası sonlanım noktalarına* göre yetişkinler için $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ VKİ'ne karşılık gelen) ve
- 60 kg ve üzeri vücut ağırlığı

Hastalar, 3,0 mg/gün veya maksimum tolere edilen dozda 12 hafta sonra VKİ veya VKİ z skorlarının en az %4'ünü kaybetmediyse SAXENDA® tedavisi kesilmeli ve yeniden değerlendirilmelidir.

*Obezite için 12 ila 18 yaş arasında, cinsiyete göre International Obesity Task Force (IOTF) VKİ sonlanım noktası (tablo 1'e bakınız):

Tablo 1 12 ila 18 yaş arasında cinsiyete göre IOTF VKİ sonlanım noktası

Yaş (yıl)	Uluslararası sonlanım noktalarına göre yetişkinler için $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 'ye karşılık gelen VKİ	
	Erkekler	Kadınlar
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Başlangıç dozu günde tek doz 0,6 mg'dır. Doz, gastro-intestinal toleransı artırmak için en az bir hafta aralıklarla her seferinde 0,6 mg artışla günde tek doz 3,0 mg'a yükseltilmelidir (bakınız Tablo1). Eğer bir sonraki doz artışı ardışık 2 hafta için tolere edilemezse, tedaviyi kesmek düşünülebilir. Günlük dozun 3,0 mg'dan yüksek olması önerilmez.

Tablo 2 Doz yükseltme şeması

	Doz	Hafta
Doz yükseltme 4 hafta	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
İdame dozu	3,0 mg	

Adölesanlar (≥12 yaş):

12 yaş üstü ila 18 yaşın altındaki adölesanlar için, yetişkinlerdekine benzer bir doz artırma programı uygulanmalıdır (bkz. Tablo 2). Doz, 3,0 mg (idame dozu) veya maksimum tolere edilen doza ulaşılan kadar artırılmalıdır. Günlük dozun 3,0 mg'dan yüksek olması önerilmez.

Unutulan dozlar

Eğer doz atlanmışsa ve normalde alınan saati takip eden 12 saatlik zaman dilimi içinde bulunuluyorsa, hasta, mümkün olan en kısa sürede dozu almalıdır. Eğer bir sonraki doza 12 saatten daha az bir süre kalmışsa, hasta atlanan dozu almamalıdır ve bir sonraki planlı dozu ile günde bir kez rejime devam etmelidir. Atlanan bir dozu telafi etmek için ekstra bir doz ya da daha yüksek bir doz alınmamalıdır.

Tip 2 diyabetli hastalar

SAXENDA® , başka bir GLP-1 reseptör agonisti ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

SAXENDA®'ya başlanırken, hipoglisemi riskini azaltmak için, eşzamanlı uygulanan insülin ya da insülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler gibi) dozunun azaltılması düşünülmelidir. İnsülin veya insülin sekretagoglarının dozu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukoz ölçümleri yapması gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

SAXENDA® sadece subkutan uygulama içindir. İntravenöz veya intramusküler yolla kesinlikle uygulanmamalıdır.

SAXENDA® günde bir kez herhangi bir saatte, yemeklerden bağımsız olarak uygulanır. Karın bölgesine, uyluk bölgesine ya da üst kola enjekte edilmelidir. Doz ayarlaması gerekmezse enjeksiyon yer ve uygulama zamanında değişiklik yapılabilir. Ancak, günün en elverişli saati seçildikten sonra, SAXENDA®'nın her gün yaklaşık olarak aynı saatte uygulanması tercih edilir. Enjeksiyon bölgesinde amiloid birikmesi riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesi her zaman değiştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Uygulamaya ilişkin daha fazla talimat için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 30 mL/dk) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. SAXENDA®, son dönem böbrek hastalığı dahil şiddetli

böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) olan hastalarda önerilmez (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. SAXENDA®, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez ve hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve üzeri adölesanlar için doz ayarlamasına gerek yoktur. SAXENDA®'nın 12 yaşın altındaki çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon: (≥65 yaş)

Yaşa bağlı olarak bir doz ayarlaması gerekmemektedir. ≥75 yaş hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır ve bu hastalarda kullanım önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Liraglutide ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel anestezi veya derin sedasyon ile ilişkili aspirasyon

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

Kalp yetmezliği bulunan hastalar

NYKD (New York Kalp Derneği-New York Heart Association, NYHA class IV) sınıf IV olarak değerlendirilen konjestif kalp yetmezliği hastalarında klinik deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hastalarda liraglutidin kullanımı önerilmemektedir.

Özel popülasyonlar

Aşağıdaki hastalarda liraglutidin vücut ağırlığı yönetimindeki güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir:

- 75 yaş ve üzeri hastalar,
- Vücut ağırlığı yönetimi için başka ürünlerle tedavi edilen hastalar,
- Endokrinolojik veya yeme bozukluklarına veya kilo artışına neden olabilecek tıbbi ürünlerle tedaviye sekonder obezitesi olan hastalar,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar.

Bu hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda liraglutid, vücut ağırlığı yönetimi açısından araştırılmamış olduğundan bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı ve diyabetik gastroparezisi olan hastalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bulantı, kusma ve ishal gibi geçici gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkilendirildiğinden bu hastalarda liraglutid kullanımı önerilmez.

Pankreatit

Akut pankreatit, GLP-1 reseptör agonistleri kullanımıyla gözlenmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler. Pankreatitten şüpheleniliyorsa, liraglutid tedavisi kesilmelidir; eğer akut pankreatit teyit edilirse, liraglutide tekrar başlanmamalıdır.

Kolelitiazis ve kolesistit

Vücut ağırlığı yönetimine yönelik klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir kolelitiazis ve kolesistit oranı gözlenmiştir. Yüksek miktarda kilo kaybının kolelitiazis riskini ve dolayısıyla kolesistit riskini artırabilmesi, liraglutid ile daha sık görülen bu durumu sadece kısmen açıklayabilmektedir. Kolelitiazis ve kolesistit, hastaneye yatış ve kolesistektomi gerektirebilir. Hastalar, kolelitiazis ve kolesistitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

Tiroid hastalığı

Tip 2 diyabete yönelik klinik çalışmalarda, özellikle önceden tiroid hastalığı geçirmiş hastalarda, guatr gibi tiroid ile ilgili advers olaylar rapor edilmiştir. Liraglutid bu nedenle tiroid hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp atım hızı

Klinik çalışmalarda liraglutid ile kalp atım hızında bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Kalp atım hızı, standart klinik uygulama doğrultusunda düzenli aralıklarla izlenmelidir. Hastalar, artmış kalp atım hızının semptomları (çarpıntılar veya istirahat halinde kalbin hızlı attığı hissi) hakkında bilgilendirilmelidir. İstirahat halinde kalp atım hızında klinik olarak anlamlı ve uzamış bir artış deneyimleyen hastalarda liraglutid ile tedavi kesilmelidir.

Dehidratasyon

GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi edilen hastalarda dehidratasyonun renal bozukluk ve akut böbrek yetmezliğini de içeren bulgu ve belirtileri bildirilmiştir. Liraglutid ile tedavi edilen hastalar, gastrointestinal yan etkiler ile ilişkili potansiyel dehidratasyon riskine karşı uyarılmalı ve sıvı kaybına karşı önlem almaları önerilmelidir.

Tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi

İnsülin ve/veya sülfonilüre grubu bir ilaç ile kombinasyon halinde liraglutid kullanan tip 2 diyabetli hastalar daha yüksek hipoglisemi riski altında olabilir. Hipoglisemi riski insülin ve/veya sülfonilüre dozunun düşürülmesiyle azaltılabilir.

Tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi

SAXENDA® diyabet hastalarında insülin yerine kullanılmamalıdır. İnsülin kullanan hastalarda, insülinin birden kesilmesi veya dozunun azaltılmasından sonra diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

Liraglutid ile tedavi edilen adölesanlarda (≥ 12 yaş) klinik olarak anlamlı hipoglisemi epizodları bildirilmiştir. Hastalar, hipogliseminin karakteristik semptomları ve uygun eylemler hakkında bilgilendirilmelidir.

Takip edilebilirlik

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

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro koşullarda liraglutidin sitokrom P450 ve plazma proteinlerine bağlanma ile ilişkili farmakokinetik etkileşimlerde yer alma potansiyelinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.

Liraglutid ile gastrik boşalmadaki küçük gecikme, eşzamanlı olarak oral uygulanan tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilmektedir. Etkileşim çalışmaları emilimde klinik olarak anlamlı bir gecikme göstermemiştir ve dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Etkileşim çalışmaları 1,8 mg liraglutid ile yürütülmüştür. Gastrik boşalma hızı üzerindeki etki, liraglutid 1,8 mg ile 3,0 mg (parasetamol EAA₀₋₃₀₀ dakika) arasında eşit olmuştur. Liraglutid ile tedavi edilen az sayıda hasta en az bir şiddetli ishal epizodu bildirmiştir. İshal, eşzamanlı alınan oral tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Varfarin gibi çözünürlüğü zayıf veya terapötik indeksi dar olan etkin maddeler ile klinik olarak anlamlı etkileşimler dışlanamaz. Varfarin veya başka kumarin türevlerini kullanan hastalarda liraglutid tedavisine başlandığında daha sık INR (uluslararası normalize edilmiş oran) takibi önerilmektedir.

Parasetamol (Asetaminofen)

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

Atorvastatin

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

Griseofulvin

Liraglutid, 500 mg tek doz griseofulvin uygulamasını takiben toplam griseofulvin maruziyetini deęiřtirmemiřtir. Griseofulvin C_{maks} deęeri %37 artarken, medyan t_{maks} deęiřmemiřtir. Griseofulvin ile dūřuk çözünürlük ve yüksek geçirgenlięe sahip dięer bileřiklerin dozunun ayarlanması gerekmemektedir.

Digoksin

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

Lisinopril

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

Oral kontraseptifler

Liraglutid, oral kontraseptif bir ü rünün tek doz uygulanmasını takiben etinilestradiol ve levonorgestrel C_{maks} değerlerini sırasıyla %12 ve %13 azaltmıştır. t_{maks} , liraglutid ile her iki bileşik için 1,5 saat kadar gecikmiştir. Etinilestradiol veya levonorgestrel'in her birine toplam maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etki olmamıştır. Bu nedenle, liraglutid ile beraber uygulandığında, kontraseptif etkide değişiklik olmaması beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışması mevcut değildir.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etinilestradiol veya levonorgestrel'in her birine toplam maruziyet üzerinde klinik olarak anlamlı etki olmamıştır. Bu nedenle, liraglutid ile beraber uygulandığında, kontraseptif etkide değişiklik olmaması beklenmektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara SAXENDA® kullanımı sırasında gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Liraglutidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Liraglutid gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya tedavi sırasında gebelik oluşursa, liraglutid tedavisi kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Liraglutidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları liraglutid ve yakın yapısal benzerlikteki metabolitlerinin süte geçişlerinin düşük olduğunu göstermiştir. Klinik dışı çalışmalar, emzirme dönemindeki sıçan yavrularının neonatal gelişiminde tedaviyle ilişkili azalma göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Deneyim eksikliği nedeniyle; SAXENDA® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Canlı implant sayısında hafif azalma dışında, hayvan çalışmaları fertiliteyle ilgili zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SAXENDA®'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, baş dönmesi SAXENDA® ile tedavinin daha çok ilk 3 ayında görülebilir. Baş dönmesi meydana gelirse araç veya makine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

SAXENDA®, güvenlik kapsamında kilo ile ilişkili en az bir komorbiditesi olan fazla kilolu veya obezitesi olan 5.813 yetişkin hastanın kaydedildiği 5 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Genel olarak, SAXENDA ile tedavi sırasında gastrointestinal reaksiyonlar en sık bildirilen advers reaksiyonlar olmuştur (% 67,9) (bkz. Bölüm ‘Seçili advers reaksiyonların listesi’).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 3’te yetişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlar listelenmektedir. Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sıralanmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 3 Yetişkinlerdeki bildirilen advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfları	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hipoglisemi*	Dehidratasyon		
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia**			
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Sersemlik Disguzi			
Kardiyak hastalıklar			Taşikardi		

Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kusma İshal Kabızlık	Ağız kuruluğu Dispepsi Gastrit Gastroözofagal reflü hastalığı Üst karın ağrısı Flatulans Erüktasyon Abdominal distansiyon	Pankreatit*** Gecikmiş gastrik boşalma****		İntestinal obstrüksiyon†
Hepatobiliyer hastalıklar		Kolelitiazis***	Kolesistit***		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ciltte döküntü	Ürtiker		Kutanöz amiloidoz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Akut böbrek yetmezliği Renal bozukluk	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon yeri reaksiyonları Asteni Yorgunluk	Halsizlik		
Araştırmalar		Lipaz düzeyinde artış Amilaz düzeyinde artış			

* Diyet ve egzersiz ile kombinasyon halinde SAXENDA® ile tedavi edilen, tip 2 diyabeti olmayan hastalarda bildirilen hipoglisemi (hastaların kendi bildirdiği ve kan glukoz ölçümleri ile doğrulanmamış semptomlara dayalı). Daha fazla bilgi için bkz. bölüm ‘Seçili advers reaksiyonların listesi’.

**İnsomnia ağırlıklı olarak tedavinin ilk 3 ayında görülmüştür.

***Bkz. Bölüm 4.4.

**** Kontrollü faz 2, 3a ve 3b klinik çalışma sonuçlarına göre

† Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen advers reaksiyon

Seçili advers reaksiyonların listesi:

Tip 2 diyabeti olmayan hastalarda hipoglisemi

Diyet ve egzersiz ile kombinasyon halinde SAXENDA® ile tedavi edilen tip 2 diyabeti olmayan aşırı kilolu veya obeziteli hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda hiç şiddetli hipoglisemik olay (üçüncü şahıstan yardım gerektiren) bildirilmemiştir. Hipoglisemik olay semptomları, SAXENDA® ile tedavi edilen hastaların %1,6’sı ve plasebo uygulanan hastaların %1,1’i tarafından bildirilmiştir; ancak bu olaylar kan glukoz ölçümleri ile doğrulanmamıştır. Olayların büyük çoğunluğu hafif olmuştur.

Tip 2 diyabeti olan hastalarda hipoglisemi

Diyet ve egzersiz ile kombinasyon halinde SAXENDA® ile tedavi edilen tip 2 diyabetli aşırı kilolu veya obeziteli hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda şiddetli hipoglisemi(üçüncü şahıstan yardım gerektiren), SAXENDA® ile tedavi edilen hastaların %0,7'si tarafından ve sadece sülfonilüre ile eşzamanlı tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda kaydedilmiş semptomatik hipoglisemi, SAXENDA® ile tedavi edilen hastaların %43,6'sı ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %27,3'ü tarafından bildirilmiştir. Sülfonilüre ile eşzamanlı tedavi görmeyen hastalardan, SAXENDA® ile tedavi edilen hastaların %15,7'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %7,6'sı tarafından kaydedilmiş semptomatik hipoglisemi (semptomların eşlik ettiği $\leq 3,9$ mmol/L plazma glukozu olarak tanımlı) bildirilmiştir.

İnsülin ile tedavi edilen tip 2 diyabeti olan hastalarda hipoglisemi

Diyet ve egzersiz ile birlikte insülin ve liraglutid 3,0 mg/gün ve 2 OAD'ye kadar tedavi edilen tip 2 diyabetli aşırı kilolu veya obeziteli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada, ciddi hipoglisemi (üçüncü taraf yardımı gerektiren) vakaları liraglutid 3,0 mg/gün ile tedavi edilen hastaların % 1,5'inde bildirilmiştir. Bu çalışmada, belgelenmiş semptomatik hipoglisemi vakaları (semptomlar eşliğinde plazma glukozu $\leq 3,9$ mmol/L olarak tanımlanan) liraglutid 3,0 mg/gün ile tedavi edilen hastaların % 47,2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 51,8'inde rapor edilmiştir. Eşzamanlı olarak sülfonilüre ile tedavi edilen hastalar arasında, liraglutid 3,0 mg/gün ile tedavi edilen hastaların % 60,9'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 60'ında belgelenmiş semptomatik hipoglisemik olaylar olduğu rapor edilmiştir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Gastrointestinal olayların çoğu epizodu hafif ila orta şiddette, geçici olmuş ve büyük çoğunluğunda tedavinin kesilmesi gerekmemiştir. Reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmış ve tedavi devam ettikçe birkaç gün veya hafta içinde kaybolmuştur.

≥ 65 yaşın üzerindeki hastalar SAXENDA® ile tedavi edildiklerinde daha fazla gastrointestinal etki yaşayabilir.

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 30 mL/dk) olan hastalar SAXENDA® ile tedavi edildiklerinde daha fazla gastrointestinal etki deneyimleyebilir.

Akut böbrek yetmezliği

GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi edilen hastalarda akut böbrek yetmezliği bildirimleri olmuştur. Bildirilen olayların büyük çoğunluğu önceden, hacim kaybına neden olan bulantı, kusma ve ishal yaşamış hastalarda görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Alerjik reaksiyonlar

Liraglutidin ticari kullanımı ile hipotansiyon, taşikardi, dispne ve ödem gibi semptomların eşlik ettiği az sayıda anafilaktik reaksiyon olgusu bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir. Eğer anafilaktik reaksiyondan şüpheleniyorsa, liraglutid kesilmelidir ve tedaviye yeniden başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

SAXENDA® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif ve geçicidir ve büyük çoğunluğu devam eden tedavi sırasında kaybolmuştur.

Kutanöz amiloidoz

Enjeksiyon bölgesinde kutanöz amiloidoz oluşabilir (bkz. Bölüm 4.2)

Taşikardi

Klinik çalışmalarda taşikardi, SAXENDA® ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında ve plasebo uygulanan hastaların %0,1'inde bildirilmiştir. Olayların büyük kısmı hafif ila orta dereceli olmuştur. Olaylar izoledir ve büyük çoğunluğu SAXENDA® ile devam eden tedavi sırasında düzelmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Obezitesi olan 12 ila 18 yaş altındaki adölesanlarda gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 125 hastada 56 hafta boyunca SAXENDA® kullanımı sağlanmıştır.

Toplamda, obezitesi olan adölesanlardaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkin popülasyonda gözlemlenen ile benzerdir. Kusma olayı yetişkinlerle kıyaslandığında adölesanlarda 2 kat daha sık görülmüştür.

En az bir klinik olarak anlamlı hipoglisemi epizodu bildiren hastaların yüzdesi, liraglutidde (%1,6) plaseboya (%0,8) kıyasla daha yüksektir. Araştırmada şiddetli hipoglisemik atak meydana gelmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Liraglutidin klinik çalışmalar ve ticari kullanımında 72 mg'a (vücut ağırlığı yönetiminde önerilen dozun 24 katı) ulaşan doz aşımaları bildirilmiştir. Bildirilen olaylar şiddetli bulantı, şiddetli kusma ve şiddetli hipoglisemiye içermektedir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, İnsulin haricindeki kan şekeri düşüren ilaçlar, Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları
ATC kodu: A10BJ02

Etki mekanizması

Liraglutid, endojen insan GLP-1'inin aminoasit dizilişine %97 homoloji gösteren, açillenmiş bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogudur. Liraglutid, GLP-1 reseptörüne (GLP-1R) bağlanır ve aktive eder.

GLP-1, iştah ve besin alımının bir fizyolojik regülatörüdür; fakat etki mekanizması bütünüyle net değildir. Hayvan çalışmalarında, liraglutidin periferik uygulaması, iştah regülasyonunda rolü olan spesifik beyin bölgelerinde, spesifik GLP-1R aktivasyonu yoluyla anahtar role sahip tokluk sinyallerini artırdığı ve anahtar role sahip açlık sinyallerini azalttığı, böylelikle daha düşük vücut ağırlığına yol açtığı gözlenmiştir.

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

Farmakodinamik etkiler

Liraglutid insanda vücut ağırlığını; temelde visceral yağdaki kayıpların subkutan yağ kaybından daha büyük olduğu yağ kütlesi kaybı yoluyla düşürür. Liraglutid, doyumluk ve tokluk duygularını artırarak, aynı zamanda da açlık ve ileriye dönük gıda tüketim beklentisi hissini azaltarak ve bu şekilde besin alımında azalmaya yol açarak iştahı düzenler. Liraglutid, plasebo ile karşılaştırıldığında enerji tüketimini artırmaz.

Liraglutid glukozla bağımlı bir şekilde insülin salgısını uyarır ve glukagon salgısını azaltır, bunun neticesinde açlık ve tokluk glukoz düzeyi düşer. Glukoz düşürücü etki, pre-diyabet ve diyabet hastalarında, normoglisemili hastalara kıyasla daha belirgindir. Klinik çalışmalar, liraglutidin HOMA-B'ye göre beta hücresi fonksiyonunu ve pro-insülin/insülin oranını iyileştirdiğini ve koruduğunu öne sürmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Vücut ağırlığı yönetiminde azalmış kalori alımı ve artmış fiziksel aktivite ile bir arada liraglutidin etkililiği ve güvenliliği, toplam 5.358 yetişkin hastayı içeren dört adet faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir.

• **Çalışma 1 (SCALE Obezite & Pre-Diyabet - 1839):**

Obeziteli ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ya da dislipidemi ve/veya hipertansiyon ile birlikte aşırı kilolu ($VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$) 3.731 hasta, başlangıçtaki $VKİ (\geq 30 \text{ kg/m}^2$ or $<30 \text{ kg/m}^2$) ve taramadaki pre-diyabet durumuna göre belirlenmiştir. 3.731 hastanın tümü tedavinin 56. haftasında randomize edilmiştir ve taramadaki pre-diyabetik 2.254 hasta tedavinin 160. haftasında randomize edilmiştir. Her iki tedavi periyodu, 12 haftalık ilaçsız/plasebo gözlemsel takip süreci ile takip edilmiştir. Enerji kısıtlı diyet ve egzersiz danışmanlığının yaşam tarzına etkisi tüm hastalar için tedavinin arka planını oluşturmuştur. Çalışma 1'in 56 haftalık bölümü, 3.731 randomize hastanın tümünde (tamamlayan 2.590) vücut ağırlığı kaybını değerlendirmiştir. Çalışma 1'in 160 haftalık bölümü, pre-diyabetli 2.254 randomize hastada (tamamlayan 1.128) tip 2 diyabet başlama zamanını değerlendirmiştir.

- **Çalışma 2 (SCALE Diyabet - 1922):** Yeterli düzeyde kontrol edilmemiş tip 2 diyabetli (HbA_{1c} aralık %7-10) 846 randomize (628'i tamamlamıştır) obeziteli ve aşırı kilolu hastada kilo kaybının değerlendirildiği 56 haftalık çalışma. Çalışma başlangıcındaki mevcut tedavi ya yalnızca diyet ve egzersiz, tek ajanlar olarak metformin, bir sülfonilüre, bir glitazon ya da bunların herhangi bir kombinasyonudur.
- **Çalışma 3 (SCALE Uyku Apnesi- 3970):** Orta veya şiddetli obstrüktif uyku apnesi olan 359 randomize (276'sı tamamlamıştır) obeziteli hastada uyku apnesi şiddeti ve kilo kaybının değerlendirildiği 32 haftalık bir çalışma.
- **Çalışma 4 (SCALE İdame - 1923):** 422 randomize (305'i tamamlamıştır) obeziteli ve hipertansiyonu veya dislipidemisi olan aşırı kilolu hastada düşük kalori diyeti ile sağlanan önceki $\geq$ %5 kilo kaybından sonra, kilo idamesinin ve kilo kaybının değerlendirildiği 56 haftalık çalışma.

Vücut ağırlığı

Çalışılan tüm gruplarda obeziteli/aşırı kilolu hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid ile daha üstün kilo kaybı elde edilmiştir. Tüm çalışma popülasyonlarında, plaseboya kıyasla liraglutid ile daha yüksek bir oranda hasta $\geq$ %5 ve $>$ %10 kilo kaybı elde etmiştir (Tablo 4-6). Çalışma 1'in 160. haftalık kısmında kilo kaybı esasen ilk yılda meydana gelmiştir ve 160 hafta boyunca sürdürülmüştür. Çalışma 4'te, plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid ile daha fazla hasta tedavi başlangıcı öncesindeki kilo kaybını korumuştur (sırasıyla %48,9 ve %81,4). Çalışmalar 1-4 için kilo kaybı, yanıt veren hastalar, süre ve kilo değişikliğinin kümülatif dağılımı (%) ile ilgili spesifik veriler Tablo 4-8 ve Şekil 1, 2, ve 3'te gösterilmektedir.

Liraglutid (3,0 mg) tedavisi ile 12 hafta sonra kilo kaybı yanıtı

Erken dönemde yanıt veren hastalar, liraglutidin tedavi dozunda kalınan 12 hafta sonunda (doz yükseltme fazında 4 hafta ve tedavi dozunda 12 hafta) $\geq$ %5 kilo kaybına ulaşan hastalar olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1'in 56 haftalık bölümünde, hastaların %67,5'i 12 hafta sonrasında $\geq$ %5 kilo kaybına ulaşmıştır. Çalışma 2'de, hastaların %50,4'ü 12 hafta sonra $\geq$ %5 kilo kaybı elde etmiştir. Liraglutid ile tedaviye devam edilen, 1 yıllık tedavi sonrası erken dönemde yanıt veren bu hastaların %86,2'sinin $\geq$ %5 kilo kaybına ve %51'inin $\geq$ %10 kilo kaybına ulaşacağı öngörülmektedir. 1 yıllık tedaviyi tamamlayan erken dönemde yanıt veren hastalarda öngörülen ortalama kilo kaybı, başlangıçtaki vücut ağırlıklarının %11,2'sidir (erkekler için 9,7 ve kadınlar için %11,6). Liraglutidin tedavi dozunda kalınan 12 hafta sonunda $<$ %5 kilo kaybına ulaşan hastalar arasında, 1 yıl sonra $\geq$ %10 kilo kaybı elde etmeyen hastaların oranı %93,4'tür.

Glisemik kontrol

Liraglutid ile tedavi, normoglisemi, pre-diyabet ve tip 2 diyabetli alt popülasyonlarda glisemik parametrelerde anlamlı ölçüde düzelme sağlamıştır. Çalışma 1'in 56 haftalık bölümünde, plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid ile tedavi edilen daha az sayıda hastada tip 2 diyabet gelişmiştir (%1,1 karşısında %0,2). Plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıçta pre-diyabeti olan daha fazla hastada pre-diyabet tersine döndürülmüştür (%69,2 karşısında %32,7). Çalışma 1'in 160 haftalık bölümünde primer etkinlik sonlanım noktası, tip 2 diyabetes mellitus gelişen hastaların oranıdır ki burada tip 2 diyabetes mellitus başlangıcına kadar geçen süre değerlendirilmiştir. 160. haftada, tedavi süresince, SAXENDA® tedavisi alan hastaların %3'ü ve plasebo tedavisi alanların %11'i tip 2 diyabetes mellitus tanısı almıştır. 3,0 mg liraglutid ile

tedavi edilen hastalar için tip 2 diyabetes mellitusun tahmini başlama zamanı 2,7 kat daha uzun olmuştur (% 95 güven aralığı [1,9- 3,9] ve placeboya karşı liraglutid için tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski oranı 0,2'dir.

Kardiyometabolik risk faktörleri

Liraglutid ile tedavi sistolik kan basıncında ve bel çevresinde, placeboya kıyasla anlamlı derecede düzelme sağlamıştır (Tablo 4,5 ve 6).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI)

Plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid ile tedavi, obstrüktif uyku apnesinin AHI'de başlangıçtaki değerden değişme ile değerlendirilen şiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır (Tablo 7).

Tablo 4 Çalışma 1: 56 haftada vücut ağırlığı, glisemi ve kardiyometabolik parametrelerde başlangıca göre değişiklik

	SAXENDA (N=2437)	Plasebo (N=1225)	SAXENDA vs. plasebo		
Vücut ağırlığı					
Başlangıç, kg (SS)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
56 haftada ortalama değişiklik, % (%95 GA)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
56 haftada ortalama değişiklik, kg (%95 GA)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
56 haftada $\geq$ %5 kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
56 haftada $>$ %10 kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glisemi ve kardiyometabolik faktörler					
	Başlangıç	Değişiklik	Başlangıç	Değişiklik	
HbA1c, %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
APG, mmol/L	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Sistolik kan basıncı, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolik kan basıncı, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Bel çevresi, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Tam Analiz Seti. Vücut ağırlığı için, HbA_{1c}, APG, kan basıncı ve bel çevresi, başlangıç değerleri ortalamalardır, hafta 56'da başlangıca göre değişiklikler, öngörülen ortalamalardır (en düşük kareler) ve hafta 56'daki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. Vücut ağırlığının $\geq$ %5/ $>$ %10'unu kaybeden hastaların oranları için öngörülen olasılık oranları verilmektedir. Kayıp başlangıç sonrası değerleri, ileri taşınan en son gözlem kullanılarak girilmiştir. * p<0,05. ** p<0,0001 GA= güven aralığı. APG=açlık plazma glukoza. SS= standart sapma.

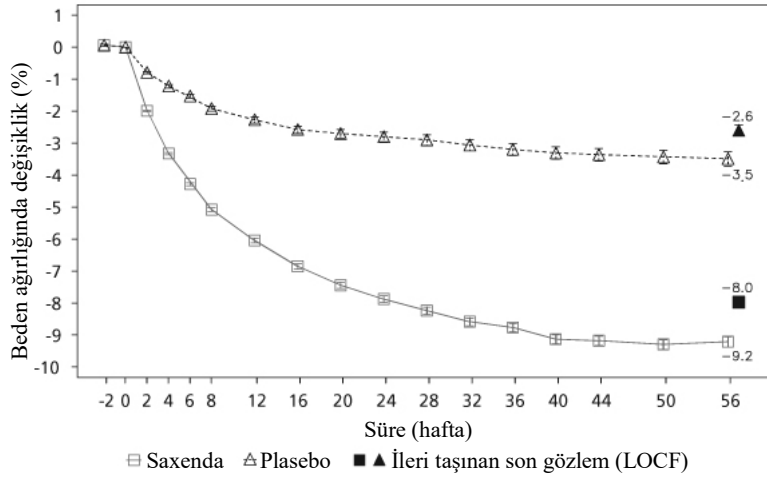
Tablo 5 Çalışma 1: 160. haftada vücut ağırlığı, glisemi ve kardiyometabolik parametrelerde başlangıca göre değişiklik,

	Saxenda (N=1472)	Plasebo (N=738)	Plasebo karşı Saxenda
Vücut ağırlığı			
Başlangıç, kg (SS)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
160. haftada ortalama değişim, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)

160. haftada ortalama değişim, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
160. haftada $\geq 5\%$ vücut ağırlığı kaybeden hasta oranı, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
160. haftada $>10\%$ vücut ağırlığı kaybeden hasta oranı, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)

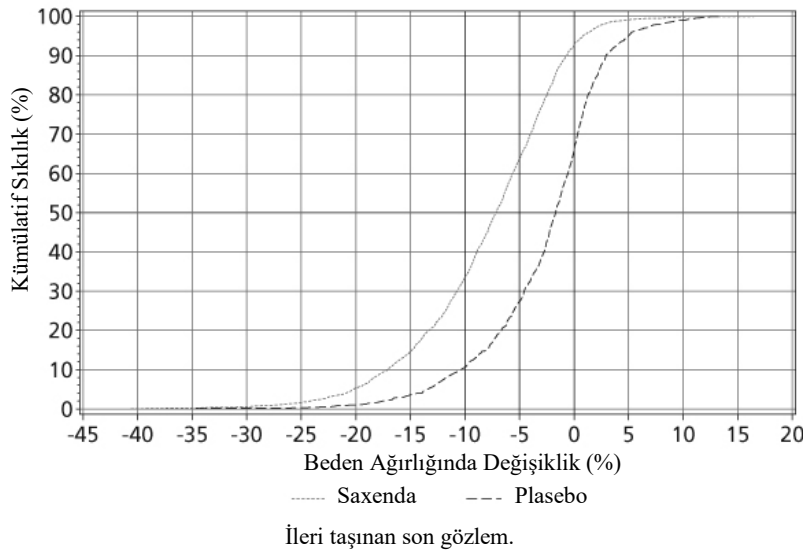
Glisemik and kardiyometabolik faktörler	Başlangıç	Değişim	Başlangıç	Değişim	
HbA1c, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
APG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Sistolik kan basıncı, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolik kan basıncı, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Bel çevresi, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Tam Analiz Seti: Vücut ağırlığı için, HbA_{1c}, APG, kan basıncı ve bel çevresi başlangıç değerleri ortalamalardır, hafta 160'da başlangıca göre değişiklikler, öngörülen ortalamalardır (en düşük kareler) ve hafta 160'daki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. Vücut ağırlığının $\geq 5\%$ / $>10\%$ 'unu kaybeden hastaların oranları için öngörülen olasılık oranları verilmektedir. Kayıp başlangıç sonrası değerleri, ileri taşınan en son gözlem kullanılarak girilmiştir. ** p<0,0001. GA= güven aralığı. APG=açlık plazma glukozu. SS= standart sapma.



Tüm planlı vizitleri tamamlayan hastalar için gözlenen değerler

Şekil 1 Çalışma 1 (0-56 hafta)'de vücut ağırlığında zamana göre başlangıç değerinden değişiklik



Şekil 2 Çalışma 1'de 56 haftalık tedaviden sonra kilo değişikliğinin yüzde dağılımı (%)

Tablo 6 Çalışma 2: 56 haftada vücut ağırlığı, glisemi ve kardiyometabolik parametrelerde başlangıca göre değişiklik

	SAXENDA (N=412)	Plasebo (N=211)	SAXENDA vs. plasebo
Vücut ağırlığı			
Başlangıç, kg (SS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-
56 haftada ortalama değişiklik, % (%95 GA)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)
56 haftada ortalama değişiklik, kg (%95 GA)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)
56 haftada $\geq$ 5 kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)
56 haftada $>$ 10 kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)
Glisemi ve kardiyometabolik faktörler			
	Başlangıç	Değişiklik	Başlangıç Değişiklik
HbA1c, %	7,9	-1,3	7,9 -0,4 -0,9** (-1,1; -0,8)
APG, mmol/L	8,8	-1,9	8,6 -0,1 -1,8** (-2,1; -1,4)
Sistolik kan basıncı, mmHg	128,9	-3,0	129,2 -0,4 -2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolik kan basıncı, mmHg	79,0	-1,0	79,3 -0,6 -0,4 (-1,7; 1,0)
Bel çevresi, cm	118,1	-6,0	117,3 -2,8 -3,2**

(-4,2; -2,2)

Tam Analiz Seti. Vücut ağırlığı için, HbA_{1c}, APG, kan basıncı ve bel çevresi, başlangıç değerleri ortalamalardır, hafta 56'da başlangıca göre değişiklikler, öngörülen ortalamalardır (en düşük kareler) ve hafta 56'daki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. Vücut ağırlığının $\geq 5\%$ / $>10\%$ 'unu veren hastaların oranları için öngörülen olasılık oranları verilmektedir. Kayıp başlangıç sonrası değerleri, ileri taşınan en son gözlem kullanılarak girilmiştir. * $p<0,05$. ** $p<0,0001$. GA= güven aralığı. APG=açlık plazma glukozu. SS= standart sapma.

Tablo 7 Çalışma 3: 32 haftada vücut ağırlığı ve Apne- Hipopne İndeksinde başlangıca göre değişiklikler

	SAXENDA (N=180)	Plasebo (N=179)	SAXENDA vs. plasebo
Vücut ağırlığı			
Başlangıç, kg (SS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
32 haftada ortalama değişiklik, % (%95 GA)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
32 haftada ortalama değişiklik, kg (%95 GA)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
32 haftada $\geq 5\%$ kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)
32 haftada $>10\%$ kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)
Başlangıç Değişiklik Başlangıç Değişiklik			
Apne-Hipopne İndeksi, olay sayısı/saat	49,0	-12,2	49,3 -6,1 -6,1* (-11,0; -1,2)

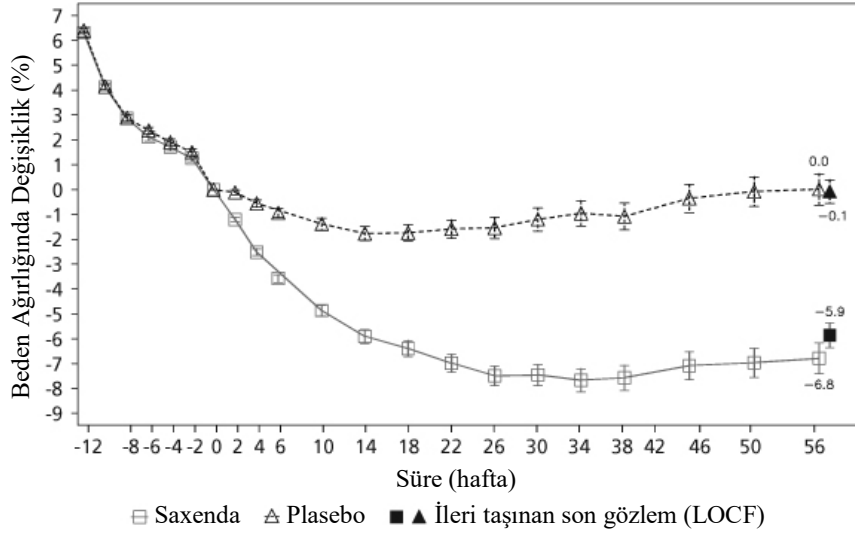
Tam Analiz Seti. Başlangıç değerleri ortalamalardır, hafta 32'de başlangıca göre değişiklikler, öngörülen ortalamalardır (en düşük kareler) ve hafta 32'deki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. (%95 GA). Vücut ağırlığının $\geq 5\%$ / $>10\%$ 'unu veren hastaların oranları için öngörülen olasılık oranları verilmektedir. Kayıp başlangıç sonrası değerleri, ileri taşınan en son gözlem kullanılarak girilmiştir. * $p<0,05$. ** $p<0,0001$. GA= güven aralığı. SS= standart sapma.

Tablo 8 Çalışma 4: 56 haftada vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklikler

	SAXENDA (N=207)	Plasebo (N=206)	SAXENDA vs. plasebo
Başlangıç, kg (SS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
56 haftada ortalama değişiklik, % (%95 GA)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
56 haftada ortalama değişiklik, kg (%95 GA)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
56 haftada $\geq 5\%$ kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)

	SAXENDA (N=207)	Plasebo (N=206)	SAXENDA plasebo vs.
56 haftada >%10 kilo veren hastaların oranı, % (%95 GA)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Tam Analiz Seti. Başlangıç değerleri ortalamalardır, hafta 56'da başlangıca göre değişiklikler, öngörülen ortalamalardır (en düşük kareler) ve hafta 56'daki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. Vücut ağırlığının $\geq 5\%$ / $>10\%$ 'unu veren hastaların oranları için öngörülen olasılık oranları verilmektedir. Kayıp başlangıç sonrası değerleri, ileri taşınan en son gözlem kullanılarak girilmiştir. ** $p < 0,0001$. GA= güven aralığı. SS= standart sapma.



Tüm planlı vizitleri tamamlayan hastalar için gözlenen değerler

Şekil 3 Çalışma 4'te vücut ağırlığında zamana göre randomizasyondaki değere kıyasla değişiklik

Hafta 0'dan önce hastalar sadece düşük kalori diyeti ve egzersiz ile tedavi edilmiştir. Hafta 0'da hastalar SAXENDA® veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

İmmünojenisite

Protein veya peptid içeren tıbbi ürünlerin potansiyel immünojenik özellikleriyle uyumlu olarak, liraglutid ile tedaviyi takiben hastalar anti-liraglutid antikorları geliştirebilirler. Klinik çalışmalarda liraglutid ile tedavi edilen hastaların %2,5'i anti-liraglutid antikorları geliştirmiştir. Antikor oluşumu liraglutidin etkililiğinin azalmasıyla ilişkilendirilmemiştir.

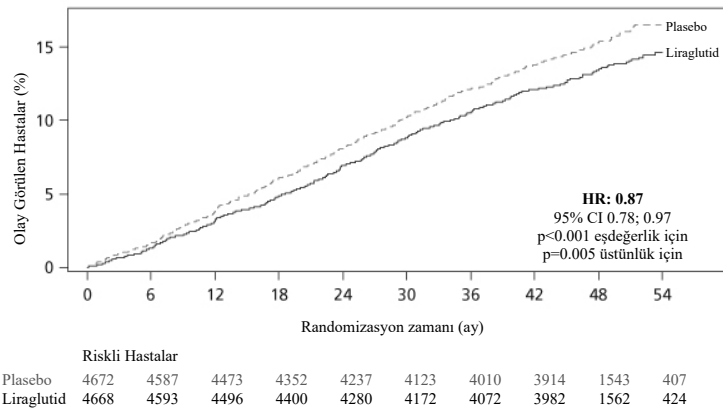
Kardiyovasküler değerlendirme

Majör advers kardiyovasküler olaylara (MACE), harici bağımsız bir uzmanlar grubu tarafından karar verilmiş olup, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler ölüm şeklinde tanımlanmıştır. SAXENDA® ile uzun süreli klinik çalışmalarda liraglutid ile tedavi edilen hastalarda 6 MACE ve plasebo verilen hastalarda 10 MACE gözlenmiştir. Olasılık oranı ve %95 GA liraglutid için plasebo karşısında 0,33 [0,12; 0,90] bulunmuştur. Faz 3 klinik çalışmalarda liraglutid ile kalp atım hızında başlangıca göre dakikada ortalama 2,5 atımlık bir artış gözlenmiştir (çalışmalarda 1,6 ila 3,6 atım/dakika aralığında). Kalp

atım hızı yaklaşık 6 hafta sonra pik değere ulaşmıştır. Kalp atım hızındaki bu ortalama artışın uzun vadedeki klinik etkisi tespit edilmemiştir. Kalp atım hızındaki değişiklik, liraglutid kesildikten sonra geri dönüşlü olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Liraglutid'in Diyabetteki Etkisi ve Etkinliği - Kardiyovasküler Sonuçların Değerlendirilmesi: Liraglutidin uzun dönemli kardiyovasküler sonuç çalışması olan LEADER çalışmasına, tip 2 diyabeti yeterince kontrol edilemeyen 9.340 hasta dahil edilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalığa sahiptir. Hastalar, standart tedaviye ek olarak ya günlük 1,8 mg doza kadar (4.668) liraglutid ya da plasebo (4.672) koluna randomize olarak dağıtılmıştır. Gözlem süresi 3,5 yıl- 5 yıl arasındır. Yaş ortalaması 64 olup, ortalama BKİ 32,5 kg/m²'dir. Başlangıçta ortalama HbA1c 8,7'dir ve 3 yıl sonra liraglutid verilen hastalarda % 1,2, plasebo verilen hastalarda % 0,8 oranında iyileşmiştir. Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör kardiyovasküler advers olayın ((MACE): kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süredir.

Liraglutid % 13'lük bir risk azalması ile, HR 0,87, [0,78, 0,97] [% 95 CI] (p = 0,005) plaseboya kıyasla (sırasıyla liraglutid ve plasebo gruplarında gözlenen 100 hasta yılı başına 3,90 a karşın 3,41) majör kardiyovasküler olayların (primer sonlanım noktası, MACE) oranını anlamlı ölçüde azaltmıştır (Bakınız şekil 4).



Şekil 4: İlk MACE'ye dek geçen sürenin Kaplan-Meier Analizi-Tam Analiz Seti Popülasyonu

Pediyatrik popülasyon

Obezitesi olan 12 yaş ve üzeri adölesan hastalarda SAXENDA® ile plasebonun kilo kaybı açısından etkililiği ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, SAXENDA® 56 haftalık tedaviden sonra kilo kaybında plasebodan daha üstündür (VKİ Standart Sapma Skoruna (SSS) göre değerlendirilmiştir) (Tablo 9).

Plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid alan hastaların daha büyük oranı VKİ değerinde ≥ 5 ve ≥ 10 düşüşlere ve ortalama VKİ ve vücut ağırlığında daha fazla düşüşlere ulaşmıştır (Tablo

9). 26 haftalık çalışma dışı ürün takip döneminden sonra, liraglutid ve plaseboda karşılaştırmalı olarak kilo artışı gözlemlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9 Çalışma 4180: 56. haftada vücut ağırlığında ve VKİ’de başlangıca göre değişiklikler ve 56. haftadan 82. haftaya kadar VKİ SSS’deki değişiklik

	SAXENDA® (N=125)	Plasebo (N=126)	Saxenda vs. plasebo
VKİ SSS			
Başlangıç, VKİ SSS (SS)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
56. haftada ortalama değişiklik (% 95 GA)	-0,23	0	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. hafta, VKİ SSS (SS)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Vücut ağırlığı			
Başlangıç, kg (SS)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
56. haftada ortalama değişiklik, % (% 95 GA)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
56. haftada ortalama değişiklik, kg (% 95 GA)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
VKİ			
Başlangıç, kg/m2 (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
56. haftada ortalama değişiklik, kg/m2 (% 95 GA)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
56. haftada başlangıç VKİ’de ≥ 5 düşüş olan hastaların oranı, % (% 95 GA)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
56. haftada başlangıç VKİ’de ≥ 10 düşüş olan hastaların oranı, % (% 95 GA)	26,08	8,11	4,0** (1,81; 8,83)

Tam Analiz Seti: VKİ SSS, vücut ağırlığı ve VKİ için, başlangıç değerleri ortalamalar, 56. haftada başlangıca göre değişiklikler öngörülen ortalamalar (en küçük kareler), ve 56. haftadaki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. VKİ SSS için, 56. haftadaki değerler ortalamalar, 56. haftadan 82. haftaya kadar değişiklikler öngörülen ortalamalar (en küçük kareler) ve 82. haftadaki tedavi kontrastları öngörülen tedavi farklarıdır. Başlangıç VKİ’de $\geq 5/\geq 10$ düşüş yaşayan hastaların oranları için, öngörülen olasılık oranları sunulmaktadır. Kayıp gözlemler, referans çoklu (x100) imputasyon yaklaşımına atlama yapılarak plasebo koluna göre tahmin edilmiştir.

*p<0,01, **p<0,001. GA=güven aralığı. SS=standart sapma

Tolerabiliteye göre, 103 hastada (% 82,4) doz artışı yapılmış ve bu hastalar 3,0 mg dozuna devam etmiştir, 11 hastada (% 8,8) doz artışı yapılmış ve bu hastalar 2,4 mg dozunda devam etmiştir, 4 hastada (% 3,2) doz artışı yapılmış ve bu hastalar 1,8 mg dozuna devam etmiştir, 4 hasta (% 3,2) doz artışı yapılmış ve bu hastalar 1,2 mg dozuna devam etmiştir, ve 3 hasta (% 2,4) 0,6 mg dozuna devam etmiştir.

56 haftalık tedavi sonrasında büyüme veya pubertal gelişim üzerinde hiçbir etki görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkutan uygulama sonrasında liraglutidin emilimi yavaş olmuş, uygulamadan yaklaşık 11 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşmıştır. Obez (VKİ 30-40 kg/m²) hastalarda 3 mg liraglutid uygulamasının ardından erişilen ortalama liraglutid kararlı durum konsantrasyonu (EAA_{τ/24}) yaklaşık 31 nmol/L'dir. Liraglutid maruziyeti doz ile orantılı şekilde artmıştır. Subkutan uygulama sonrasında liraglutidin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %55'tir.

Dağılım:

Subkutan uygulamayı takiben ortalama görünür dağılım hacmi 20-25 L'dir (yaklaşık 100 kg ağırlığında bir kişi için). Liraglutid büyük oranda plazma proteinine bağlanır (>%98).

Biyotransformasyon:

Sağlıklı gönüllülere tek bir [³H]-liraglutid dozunun uygulanmasından 24 saat sonra plazmadaki başlıca bileşen değişmemiş liraglutid olmuştur. İki minör metabolit tespit edilmiştir (toplam plazma radyoaktivite maruziyetinin ≤%9 ve ≤%5'i).

Eliminasyon:

Liraglutid, eliminasyonunda rol alan spesifik bir organ olmaksızın büyük proteinlere benzer biçimde endojen olarak metabolize olur. Bir [³H]-liraglutid dozundan sonra idrarda ya da feçeste değişmemiş liraglutid bulunmamıştır. Uygulanan radyoaktivitenin sadece minör bir kısmı idrarda veya feçeste liraglutid ile ilişkili metabolitler şeklinde atılmıştır (sırasıyla %6 ve %5). İdrar ve feçes radyoaktivitesi büyük oranda ilk 6-8 gün süresince atılmıştır ve sırasıyla üç minör metabolite karşılık gelmiştir.

Liraglutidin subkutan uygulanmasının ardından ortalama klirens, yaklaşık 13 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile yaklaşık 0,9-1,4 L/saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Aşırı kilolu ve obez hastalara (18 ila 82 yaş) ait verilerin popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak yaşın liraglutidin farmakokinetiği üzerinde yaşın klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Yaşa dayalı herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizlerinin sonuçlarına dayalı olarak kadınlarda ağırlığa göre düzeltilmiş liraglutid klirensi erkeklere kıyasla %24 daha düşüktür. Maruziyet-yanıt verilerine göre, cinsiyete dayalı herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Etnik köken:

Beyaz, Siyah, Asyalı ve Hispanik/Hispanik harici gruplardan aşırı kilolu ve obez hastaları içeren popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına dayalı olarak etnik kökenin, liraglutidin farmakokinetiği üzerinde etnik kökenin klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi olmamıştır.

Vücut ağırlığı:

Liraglutide maruziyet, başlangıç vücut ağırlığındaki artış ile azalmaktadır. Liraglutidin 3,0 mg günlük dozu, klinik çalışmalarda maruziyet yanıtı açısından değerlendirilen 60-234 kg vücut ağırlığı aralığında yeterli sistemik maruziyetler sağlamıştır. Liraglutid maruziyeti >234 kg vücut ağırlığına sahip hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Liraglutidin farmakokinetiği, bir tek doz (0,75 mg) çalışmasında çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Sağlıklı olgular ile karşılaştırıldığında hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda liraglutid maruziyeti %13-23 azalmıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child Pugh skoru >9) olan hastalarda ise maruziyet önemli oranda daha düşük olmuştur (%44).

Böbrek yetmezliği:

Bir tek doz (0,75 mg) çalışmasında liraglutide maruziyet, böbrek fonksiyonu normal olan kişiler ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Liraglutid maruziyeti, hafif (kreatinin klirensi, CrCl 50-80 mL/dk), orta (CrCl 30-50 mL/dk) ve şiddetli (CrCl <30 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan olgularda sırasıyla %33, %14, %27 ve %26 azalmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Liraglutid 3,0 mg için farmakokinetik özellikler 12-18 yaş (134 hasta, vücut ağırlığı 62-178 kg) aralığında olan obeziteli adolesan hastalarda değerlendirilmiştir. Adolesanlardaki (12 yaşından 18 yaşına kadar) liraglutid maruziyeti obeziteli yetişkinlerdeki ile benzer olmuştur.

Farmakokinetik özellikler ayrıca sırasıyla 7-11 yaş aralığındaki (13 hasta, vücut ağırlığı 54-87 kg) obeziteli pediyatrik popülasyon ile gerçekleştirilen klinik farmakolojik çalışma ile değerlendirilmiştir. 3,0 mg liraglutid ile ilişkili maruziyetin, obezitesi olan 7 ila 11 yaş arası çocuklar, adolesanlar ve yetişkinler arasında, vücut ağırlığı doğrulanmasından sonra karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya genotoksosite için yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı veriler, insana özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Sıçan ve faredeki iki yıllık karsinojenite çalışmalarında ölümcül olmayan tiroid C hücresi tümörleri görülmüştür. Sıçanda, advers etkinin görülmeyeceği düzey (NOAEL) gözlenmemiştir.

Bu tümörler 20 ay süreyle tedavi edilen maymunlarda görülmemiştir. Kemirgenlerdeki bu bulgulara kemirgenlerin özellikle hassas oldukları genotoksik olmayan, spesifik GLP-1 reseptörü aracılı bir mekanizma neden olmaktadır. İnsanlar için bu verilerin geçerliliği muhtemelen düşüktür ancak tamamen göz ardı edilemez. Tedavi ile ilişkili başka tümör bulunmamıştır.

Hayvan çalışmaları, fertilité bakımından doğrudan zararlı etkiler göstermemektedir fakat en yüksek dozda erken embriyonik ölümlerde hafif bir artış olduğuna işaret etmektedir. Gestasyonun ortasına denk gelen dönemde liraglutid uygulaması maternal ağırlıkta ve fetüs büyümesinde azalmaya neden olmuş, sıçanda kaburga kemikleri ve tavşanda iskelet varyasyonları üzerinde şüpheli etkiler söz konusu olmuştur. Sıçanda liraglutid maruziyeti sırasında neonatal büyüme azalmış ve yüksek doz grubunda süten kesme sonrasında bu etki devam etmiştir. Yavruların büyümesindeki yavaşlamaya, doğrudan bir GLP-1 etkisine bağlı yavru süt alımında azalmanın mı yoksa azalmış kalori alımına bağlı olarak maternal süt üretiminde azalmanın neden olup olmadığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

SAXENDA®'ya eklenen maddeler liraglutidin bozunmasına neden olabilir. Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

İlk kullanımdan sonra: 1 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

İlk kullanımdan sonra: 30°C'nin altında veya buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklanmalıdır. Işıktan korumak için, kalemin kapağı kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen, poliasetal, polikarbonat ve akrilonitril bütadien stirenden oluşan çok dozlu, tek kullanımlık, kullanıma hazır kalem içinde bir piston (bromobütil) ve bir lamine kauçuk kapak (bromobütil/poliizopren) ile kapatılmış bir kartuş (tip 1 cam).

Her bir kalem, 3 mL çözelti içerir ve 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ve 3,0 mg dozlarını verebilir.

1, 3 ya da 5 adet kullanıma hazır kalemden oluşan ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Eğer berrak ve renksiz veya renksize yakın görünümde değilse çözelti kullanılmamalıdır.

Eğer donmuş ise SAXENDA® kullanılmamalıdır.

Enjeksiyon kalemi, 8 mm boya ve 32G inceliğe kadar olan NovoFine® veya NovoTwist® tek kullanımlık iğne uçlarıyla kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

İğne uçları kutunun içinde bulunmamaktadır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2017/452

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ