

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

* Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), chemisch hergestellt durch synthetische Peptide

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen

Klare und farblose oder nahezu farblose Lösung
Der pH-Wert liegt zwischen 7,8 und 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIAVIC wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen.

Wird DIAVIC zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff ist nur für erwachsene Patienten zugelassen.

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von DIAVIC nicht erforderlich. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit DIAVIC und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor und daher kann DIAVIC zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann DIAVIC nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

DIAVIC darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

DIAVIC wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Nachdem der passendste Tageszeitpunkt gewählt wurde, sollte DIAVIC vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden. Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Liraglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Liraglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Liraglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da sie mit vorübergehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden ist.

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Liraglutid nicht wieder aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Schilddrüsenerkrankung

Über unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Schilddrüse wie Struma wurde in klinischen Studien und insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung berichtet. Liraglutid sollte deshalb bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Patienten, die Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis gesenkt werden.

Dehydrierung

Bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, wurde über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Patienten, die mit Liraglutid behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Sonstige Bestandteile

DIAVIC enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, daher ist das Arzneimittel nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro zeigte Liraglutid ein sehr geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen in Bezug auf Cytochrom P450 und die Plasmaproteinbindung.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. Einige mit Liraglutid behandelte Patienten berichteten von mindestens einer schweren Durchfall-Episode. Diarrhö kann die Resorption von begleitend oral gegebenen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Liraglutid eine häufigere Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen.

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis von 1.000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid nicht zu einer klinisch relevanten Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max} von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere t_{max} von Digoxin war um 1-1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6-8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 bzw. 13 %. Die t_{max} war bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert.

Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

Insulin

Bei Anwendung einer Einzeldosis Insulin detemir von 0,5 E/kg mit 1,8 mg Liraglutid im Steady State bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden weder pharmakokinetische noch pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Liraglutid und Insulin detemir beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Liraglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Liraglutid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; hier ist stattdessen die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit DIAVIC abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Präklinische Studien zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund mangelnder Erfahrung soll DIAVIC nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIAVIC hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen, besonders bei Anwendung von DIAVIC in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In fünf großen klinischen Phase-3a-Langzeitstudien wurden über 2.500 erwachsene Patienten mit Liraglutid allein oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder Metformin plus Rosiglitazon behandelt.

Die am häufigsten bei klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen: Übelkeit und Durchfall traten sehr häufig auf, während Erbrechen, Verstopfung, abdominale Schmerzen und Dyspepsie häufig waren. Zu Beginn der Therapie können diese gastrointestinalen Nebenwirkungen häufiger auftreten.

Bei Fortsetzung der Behandlung verschwinden diese Reaktionen üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Kopfschmerzen und Nasopharyngitis traten ebenfalls häufig auf. Zudem trat Hypoglykämie häufig, bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff sehr häufig auf. Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich in Kombination mit Sulfonylharnstoff beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in kontrollierten Langzeitstudien der Phase 3a, der LEADER Studie (eine kardiovaskuläre Langzeit-Endpunktstudie) und durch Spontanmeldungen (nach der Markteinführung) berichtet wurden. Die Häufigkeiten von allen Ereignissen wurden auf Grundlage ihres Auftretens in klinischen Phase-3a-Studien berechnet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

TABELLE 1: NEBENWIRKUNGEN AUS KONTROLLIERTEN PHASE-3A-LANGZEITSTUDIEN, DER KARDIOVASKULÄREN LANGZEIT-ENDPUNKTSTUDIE (LEADER) SOWIE SPONTANMELDUNGEN (NACH DER MARKTEINFÜHRUNG)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis Bronchitis			
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie Anorexie verminderter Appetit	Dehydrierung		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel	Dysgeusie		
Herzerkrankungen		Erhöhte Herzfrequenz			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Dyspepsie Oberbauchschmerzen Obstipation Gasritis Flatulenz Abdominelles Spannungsgefühl Gastroösophageale Refluxkrankheit Abdominale Beschwerden Zahnschmerzen	Verzögerte Magenentleerung	Darmverschluss	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag	Urtikaria Juckreiz		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Beeinträchtigung der Nierenfunktion Akutes Nierenversagen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung Reaktionen an der Injektionsstelle	Unwohlsein		
Untersuchungen		Erhöhte Lipase* Erhöhte Amylase*			

* Aus kontrollierten klinischen Studien der Phasen 3b und 4, sofern es gemessen wurde.

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie mit Liraglutid als Monotherapie war der Anteil an berichteten Hypoglykämien bei Liraglutid geringer als bei Patienten, die mit einem aktiven Vergleichspräparat (Glimepirid) behandelt wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gas-trointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Hypoglykämie

Die meisten bestätigten Hypoglykämien in klinischen Studien waren leicht. In der Studie, in der Liraglutid als Monotherapie angewendet wurde, wurde keine schwere Hypoglykämie beobachtet. Schwere Hypoglykämien können gelegentlich auftreten und wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wurde (0,02 Ereignisse/ Patientenzahr). Bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen wurden sehr wenige Hypoglykämien beobachtet (0,001 Ereignisse/Patientenzahr). Das Risiko einer Hypoglykämie ist bei der kombinierten Anwendung von Basalinsulin und Liraglutid gering (1,0 Ereignisse pro Patientenzahr, siehe Abschnitt 5.1). In der LEADER Studie wurden schwere Hypoglykämien mit Liraglutid gegenüber Placebo weniger häufig berichtet (1,0 gegenüber 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenzahre; geschätztes Inzidenzratenverhältnis 0,69 [0,51 bis 0,93]) (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die zu Behandlungsbeginn und mindestens in den nachfolgenden 26 Wochen mit Mischinsulin behandelt wurden, war die Rate schwerer Hypoglykämien sowohl für Liraglutid als auch für Placebo 2,2 Ereignisse pro 100 Patientenzahre.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Wurde Liraglutid mit Metformin kombiniert, berichteten 20,7 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 12,6 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Durchfall. Bei Kombination von Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff berichteten 9,1 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 7,9 % der Patienten von mindestens einer Durchfall-Episode. Das Auftreten von Übelkeit und Durchfall war meist leicht bis mittelschwer sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

Bei Patienten > 70 Jahre können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60-90 ml/min bzw. 30-59 ml/min) können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Cholelithiasis und Cholezystitis

In kontrollierten klinischen Langzeitstudien der Phase 3a mit Liraglutid wurden wenige Fälle von Cholelithiasis (0,4 %) und Cholezystitis (0,1 %) berichtet. In der LEADER Studie war die Häufigkeit von Cholelithiasis bzw. Cholezystitis 1,5 % bzw. 1,1 % für Liraglutid und 1,1 % bzw. 0,7 % für Placebo (siehe Abschnitt 5.1).

Studienabbruch

Bei kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) betrug die Häufigkeit des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen bei mit Liraglutid behandelten Patienten 7,8 % und bei Patienten, die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden, 3,4 %. Bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, waren Übelkeit (2,8 % der Patienten) und Erbrechen (1,5 %) die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch (Absetzen der Studienmedikation) führten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei ca. 2 % der Patienten berichtet, die Liraglutid in kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) erhielten. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt.

Pankreatitis

In kontrollierten klinischen Langzeitstudien der Phase 3 mit Liraglutid wurden wenige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (< 0,2 %). Pankreatitis wurde auch bei Anwendung nach der Markteinführung berichtet. In der LEADER Studie war die Häufigkeit bestätigter akuter Pankreatitiden 0,4 % für Liraglutid bzw. 0,5 % für Placebo (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen inklusive Urtikaria, Ausschlag und Juckreiz wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet.

Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet. Bei allen klinischen Langzeitstudien mit Liraglutid wurden wenige Fälle von Angioödemem berichtet (0,05 %).

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



Kinder und Jugendliche

Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Die Rate bestätigter Hypoglykämien war mit Liraglutid höher (0,58 Ereignisse/ Patientenjahr) verglichen mit Placebo (0,29 Ereignisse/Patientenjahr). Bei Patienten, die vor einer bestätigten Hypoglykämie mit Insulin behandelt wurden, war die Rate mit Liraglutid höher (1,82 Ereignisse/Patientenjahr) verglichen mit Placebo (0,91 Ereignisse/Patientenjahr). Es traten keine schweren Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe mit Liraglutid auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und bei der Anwendung nach Markteinführung wurden Überdosierungen von bis zum 40-fachen (72 mg) der empfohlenen Erhaltungsdosis berichtet. Die berichteten Ereignisse schließen schwere Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und schwere Hypoglykämie ein.

Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Der Patient muss bezüglich klinischer Anzeichen von Dehydrierung beobachtet werden und der Blutzuckerspiegel muss überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten.
ATC-Code: A10BJ02

Wirkmechanismus

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glucoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 weist Liraglutid bei Menschen ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil auf, das für die einmal tägliche Anwendung geeignet ist. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Liraglutid stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, während es gleichzeitig - ebenfalls glucoseabhängig - eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon senkt. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen. GLP-1 ist ein physiologischer Regulator des Appetits und der Nahrungsaufnahme, doch der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig bekannt.

In tierexperimentellen Studien führte die periphere Verabreichung von Liraglutid zu einer Aufnahme in bestimmten Hirnregionen, die mit der Appetitregulierung assoziiert sind, wo Liraglutid über die spezifische Aktivierung des GLP-1-Rezeptors (GLP-1-R) zu einem Anstieg der wichtigsten Sättigungssignale und einer Abnahme der wichtigsten Hungersignale führte und damit zu einem geringeren Körpergewicht.

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



GLP-1-Rezeptoren sind auch in spezifischen Regionen des Herzens, des Gefäßsystems, des Immunsystems und der Nieren exprimiert. In Mausmodellen für Atherosklerose beugte Liraglutid der Entwicklung aortischer Plaques vor und reduzierte Entzündungen in den Plaques. Zusätzlich zeigte Liraglutid positive Auswirkungen auf die Plasmalipide. Liraglutid verringerte nicht die Plaque-Größe bereits bestehender Plaques.

Pharmakodynamische Wirkungen

Liraglutid hat eine Wirkdauer von 24 Stunden und verbessert die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Sowohl eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle als auch eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind integrale Bestandteile der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus.

Es wurden fünf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Phase-3a-Studien bei Erwachsenen zur Beurteilung der Wirkung von Liraglutid auf die glykämische Kontrolle durchgeführt (Tabelle 2). Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit Liraglutid zu einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des glykierten Hämoglobins A_{1c} (HbA_{1c}) sowie des postprandialen und des Nüchternblutzuckers.

In diese Studien wurden 3.978 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen (2.501 Patienten wurden mit Liraglutid behandelt), 53,7 % waren Männer und 46,3 % waren Frauen, 797 Patienten (508 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥ 65 Jahre alt und 113 Patienten (66 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥ 75 Jahre alt.

Es wurden weitere Studien mit Liraglutid durchgeführt, die 1.901 Patienten in vier unverblindeten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien einschlossen (464, 658, 323 und 177 Patienten pro Studie eingeschlossen), sowie eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (279 Patienten).

Eine große kardiovaskuläre Endpunktstudie (die LEADER Studie) wurde ebenfalls mit Liraglutid bei 9.340 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführt.

- Glykämische Kontrolle

Monotherapie

Eine 52-wöchige Monotherapie von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu 8 mg Glimepirid (-0,84 % für 1,2 mg, -1,14 % für 1,8 mg gegenüber -0,51 % für das Vergleichspräparat) bei Patienten, die vorher entweder durch eine Diät und körperliche Aktivität oder durch eine orale antidiabetische Monotherapie (OAD), mit höchstens der halbmaximalen Dosis, behandelt wurden (Tabelle 2).

Kombination mit oralen Antidiabetika

Eine 26-wöchige Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid oder Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i ± Metformin führte zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (Tabelle 2).

TABELLE 2 LIRAGLUTID KLINISCHE PHASE-3-STUDIEN ALS MONOTHERAPIE (52 WOCHEN) UND IN KOMBINATION MIT ORALEN ANTIDIABETIKA (26 WOCHEN)

	n	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (%)	Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen (%)	Mittlerer Ausgangswert des Körpergewichts (kg)	Änderung des Körpergewichts im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (kg)
Monotherapie						
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/Tag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12

	n	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (%)	Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert < 7 % erreichen (%)	Mittlerer Ausgangswert des Körpergewichts (kg)	Änderung des Körpergewichts im Mittel gegenüber dem Ausgangswert (kg)
Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag)						
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/Tag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
Zusatz zu Glimepirid (4 mg/Tag)						
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
Rosiglitazon 4 mg/Tag	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag) + Rosiglitazon (4 mg zweimal täglich)						
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
Zusatz zu Metformin (2.000 mg/Tag) + Glimepirid (4 mg/Tag)						
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
Zusatz zu SGLT2⁵ ± Metformin (≥1500 mg/Tag)						
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

* Überlegenheit (p < 0,01) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat; **Überlegenheit (p < 0,0001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat;

*** Überlegenheit (p < 0,001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat,

† Nicht-Unterlegenheit (p < 0,0001) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat

1 alle Patienten; 2vorherige orale antidiabetische Monotherapie (OAD); 3Patienten mit vorheriger Diät- Behandlung

5 Kombination von Liraglutid mit SGLT2i wurde für alle zugelassenen Dosen von SGLT2i untersucht

4 Die Dosierung von Insulin glargin erfolgte unverblindet und beruhte auf der Richtlinie zur Titration von Insulin glargin. Die Dosierung von Insulin glargin wurde vom Patienten nach Anweisung des Prüfarztes festgelegt:

RICHTLINIE ZUR TITRATION VON INSULIN GLARGIN

Selbst gemessene Nüchtern-Plasma-Glucose	Erhöhung der Dosis von Insulin glargin (I.E.)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) Zielwert	Keine Anpassung
> 5,5 und < 6,7 mmol/l (> 100 und < 120 mg/dl)	0-2 I.E. ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 I.E.

^a Entsprechend der individuellen Empfehlung des Prüfarztes beim vorangegangenen Besuch, beispielsweise abhängig davon, ob der Patient eine Hypoglykämie hatte.

Kombination mit Insulin

In einer 104-wöchigen klinischen Studie erreichten 57 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Insulin degludec in Kombination mit Metformin behandelt wurden, einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 %, und die übrigen Patienten verblieben in einer 26-wöchigen unverblindeten Studie und wurden für die zusätzliche Gabe von Liraglutid oder einer Einzeldosis Insulin aspart (mit der größten Mahlzeit) randomisiert. In dem Insulin degludec + Liraglutid-Studienarm wurde die Insulindosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren.

Die zusätzliche Gabe von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-0,73 % für Liraglutid gegenüber -0,40 % für das Vergleichspräparat) und des Körpergewichts (-3,03 gegenüber 0,72 kg). Bei der zusätzlichen Gabe von Liraglutid war die Anzahl hypoglykämischer Episoden (pro Patientenjahr der Exposition) statistisch signifikant niedriger, verglichen mit der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Insulin aspart (1,0 gegenüber 8,15; Verhältnis: 0,13; 95 % KI: 0,08 bis 0,21).

In einer 52-wöchigen klinischen Studie resultierte die zusätzliche Gabe von Insulin detemir zu 1,8 mg Liraglutid und Metformin bei Patienten, die ihre glykämischen Zielwerte mit Liraglutid und Metformin allein nicht erreichten, in einer Abnahme des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert um 0,54 %, verglichen mit 0,20 % in der Kontrollgruppe mit 1,8 mg Liraglutid und Metformin. Die Gewichtsabnahme blieb erhalten. Es gab eine leichte Zunahme des Auftretens leichter hypoglykämischer Episoden (0,23 gegenüber 0,03 Ereignissen pro Patientenjahr).

In der LEADER Studie (siehe Unterabschnitt Kardiovaskuläre Bewertung) wurden 873 Patienten mit Mischinsulin (mit oder ohne OAD) zu Studienbeginn und mindestens für die folgenden 26 Wochen behandelt. Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert war 8,7 % für Liraglutid und Placebo. In Woche 26 war die geschätzte Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Mittel gegenüber dem Ausgangswert -1,4 % bzw. -0,5 % für Liraglutid bzw. Placebo, mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -0,9 [-1,00; -0,70] 95 % KI. Das Sicherheitsprofil von Liraglutid in Kombination mit Mischinsulin war insgesamt vergleichbar mit dem für Placebo in Kombination mit Mischinsulin (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer doppelblinden Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid als Zusatz zu Insulin und/oder oralen Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo untersuchte, war Liraglutid der Placebo-Behandlung in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-1,05 % gegenüber -0,38 %) nach 26 Wochen überlegen. Mit Liraglutid erreichten im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % (52,8 % gegenüber 19,5 %). In beiden Gruppen wurde eine Abnahme des Körpergewichts beobachtet: -2,4 kg mit Liraglutid gegenüber -1,09 kg mit Placebo. Es bestand ein vergleichbares Risiko für hypoglykämische Episoden zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Sicherheitsprofil von Liraglutid war im Allgemeinen dem in anderen Studien mit Liraglutid beobachteten ähnlich.

- Anteil der Patienten, bei denen eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes erreicht wurde
Liraglutid allein führte nach 52 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, als bei Patienten, die Glimepirid erhielten (37,6 % für 1,8 mg und 28,0 % für 1,2 mg gegenüber 16,2 % für das Vergleichspräparat).

Eine Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid, Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i ± Metformin führte nach 26 Wochen zu einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, als bei Patienten, die diese Wirkstoffe allein erhielten.

- Nüchternblutzucker
Die Behandlung mit Liraglutid allein und in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika führte zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers von 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Dieser Rückgang wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



- **Postprandialer Blutzucker**
Liraglutid senkte den postprandialen Blutzucker nach allen drei Hauptmahlzeiten um 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).
- **Betazellfunktion**
Klinische Studien mit Liraglutid weisen auf eine verbesserte Betazellfunktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin zugrunde gelegt. Nach 52-wöchiger Behandlung mit Liraglutid wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes (n = 29) eine Verbesserung von erster und zweiter Phase der Insulinausschüttung nachgewiesen.
- **Körpergewicht**
Die Behandlung mit Liraglutid in Kombination mit Metformin, Metformin und Glimepirid, Metformin und Rosiglitazon oder SGLT2i mit oder ohne Metformin war verglichen mit Placebo mit einer anhaltenden Gewichtsreduktion im Bereich von 0,86 kg bis 2,62 kg verbunden.

Eine stärkere Gewichtsreduktion wurde mit steigendem Ausgangswert für den Body Mass Index (BMI) beobachtet.

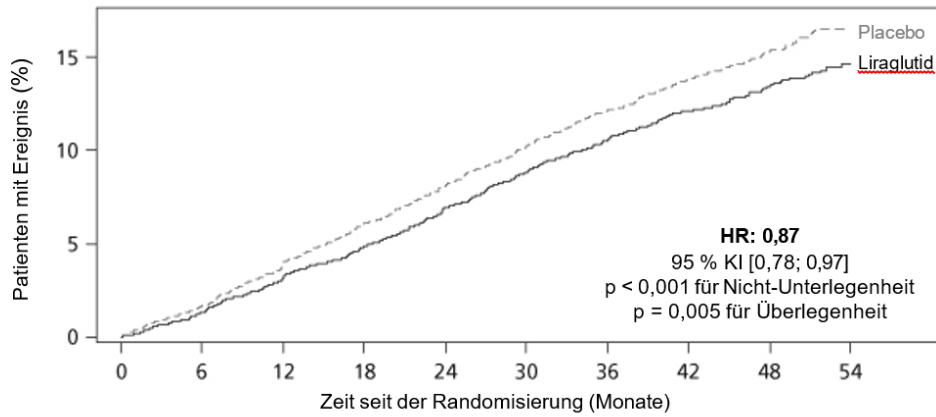
- **Kardiovaskuläre Bewertung**
Die Post-hoc Analyse von ernststen schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) aus allen intermediären und Langzeitstudien der Phasen 2 und 3 (von 26 bis zu 100 Wochen Dauer), bei denen 5.607 Patienten eingeschlossen waren (3.651 wendeten Liraglutid an), zeigte keinen Anstieg des kardiovaskulären Risikos (die Inzidenzratio betrug für Liraglutid 0,75 (95 % KI: 0,35; 1,63) gegenüber allen Vergleichspräparaten.

Die Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) Studie war eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie. 9.340 Patienten wurden randomisiert entweder Liraglutid (4.668) oder Placebo (4.672) zugeteilt, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie für HbA1c und kardiovaskuläre (KV) Risikofaktoren. Der primäre Endpunkt oder der Gesundheitszustand am Ende der Studie war für 99,7 % bzw. 99,6 % der Teilnehmer, die zu Liraglutid bzw. Placebo randomisiert waren, verfügbar. Die Dauer des Beobachtungszeitraums betrug mindestens 3,5 und höchstens 5 Jahre. Die Studienpopulation umfasste Patienten ≥ 65 Jahre (n = 4.329) und ≥ 75 Jahre (n = 836) und Patienten mit leichter (n = 3.907), mittelschwerer (n = 1.934) oder schwerer (n = 224) Einschränkung der Nierenfunktion. Das Durchschnittsalter war 64 Jahre und der durchschnittliche BMI war 32,5 kg/m². Die durchschnittliche Dauer des Diabetes war 12,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Liraglutid war hinsichtlich der Prävention von MACE gegenüber Placebo überlegen (Abbildung 1). Die geschätzte Hazard Ratio für alle 3 MACE Komponenten war durchgängig unter 1.

Liraglutid reduzierte ebenfalls signifikant das Risiko erweiterter MACE (primäre MACE, instabile Angina pectoris, die zu einem stationären Aufenthalt führte, koronare Revaskularisation, stationärer Aufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz) und anderer sekundärer Endpunkte (Abbildung 2).

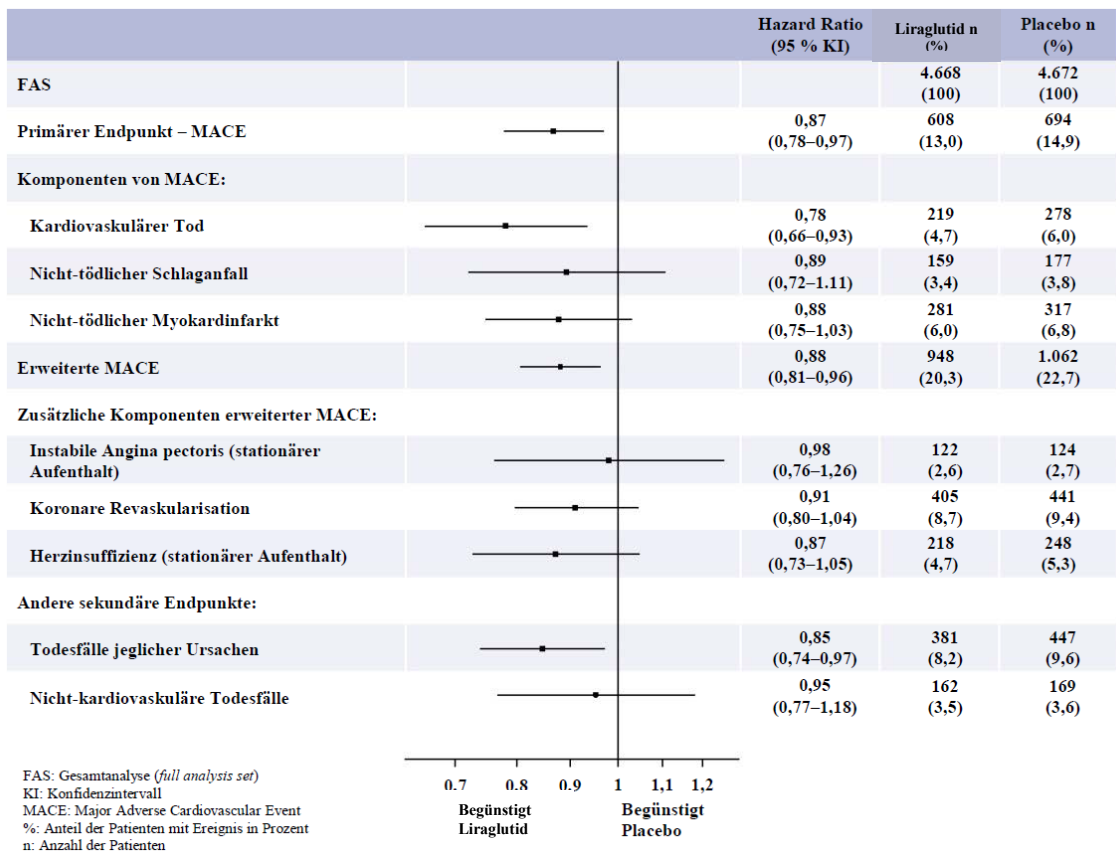
ABBILDUNG 1: KAPLAN-MEIER-KURVE ÜBER DIE ZEIT BIS ZUM AUFTRETEN EINES ERSTEN MACE – GESAMTGRUPPE (FAS, FULL ANALYSIS SET)



Risikopatienten	Placebo	4.672	4.587	4.473	4.352	4.237	4.123	4.010	3.914	1.543	407
Liraglutid	4.668	4.593	4.496	4.400	4.280	4.172	4.072	3.982	3.982	1.562	424

FAS: Gesamtgruppe (full analysis set)

ABBILDUNG 2: FOREST PLOT DER ANALYSE INDIVIDUELLER KARDIOVASKULÄRER EREIGNISARTEN-GESAMTGRUPPE (FAS, FULL ANALYSIS SET)



DIASIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



Eine signifikante und anhaltende Reduktion des HbA_{1c}-Wertes wurde von Behandlungsbeginn bis zu Monat 36 mit Liraglutid gegenüber Placebo, als Ergänzung zu einer Standardtherapie, beobachtet (-1,16 % gegenüber -0,77 %; geschätzter Behandlungsunterschied [ETD (*estimated treatment difference*)] -0,40 % [-0,45; -0,34]). Der Bedarf einer Intensivierung der Insulinbehandlung bei Insulin-naiven Patienten wurde mit Liraglutid gegenüber Placebo (gegenüber dem Behandlungsbeginn) um 48 % reduziert (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Blutdruck und Herzfrequenz**

Über die Dauer der Phase-3a-Studien verringerte Liraglutid den systolischen Blutdruck im Durchschnitt um 2,3 bis 6,7 mmHg gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zum aktiven Vergleichspräparat war die Abnahme 1,9 bis 4,5 mmHg.

Eine durchschnittliche Zunahme der Herzfrequenz vom Ausgangswert von 2 bis 3 Schlägen pro Minute wurde mit Liraglutid in klinischen Langzeitstudien einschließlich LEADER beobachtet. In der LEADER Studie wurde kein klinischer Langzeiteffekt einer erhöhten Herzrate auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet.

- **Mikrovaskuläre Bewertung**

Die Ergebnisse in der LEADER Studie bezüglich mikrovaskulärer Ereignisse beinhalteten Nephropathie und Retinopathie. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines mikrovaskulären Ereignisses für Liraglutid gegenüber Placebo hatte eine HR von 0,84 [0,73; 0,97]. Die HR für Liraglutid gegenüber Placebo war 0,78 [0,67; 0,92] bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer Nephropathie und 1,15 [0,87; 1,52] bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer Retinopathie.

- **Immunogenität**

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid gegen Liraglutid gerichtete Antikörper bilden. Im Durchschnitt bildeten 8,6 % der Patienten Antikörper. Die Bildung von Antikörpern ist nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Liraglutid verbunden.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid im Vergleich zu Placebo als Zusatz zu Metformin ± Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren mit Typ 2 Diabetes verglichen wurde, war Liraglutid der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen überlegen (-1,06, [-1,65, 0,46]). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich HbA_{1c} betrug 1,3 % nach einer unverblindeten Verlängerung von zusätzlich 26 Wochen und bestätigte die anhaltende glykämische Kontrolle mit Liraglutid.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Liraglutid war vergleichbar mit dem, welches bei mit Liraglutid behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

Basierend auf einer adäquaten glykämischen Kontrolle oder Verträglichkeit verblieben 30 % der Studienteilnehmer bei einer Dosis von 0,6 mg, 17 % steigerten die Dosis auf 1,2 mg und 53 % steigerten die Dosis auf 1,8 mg.

Weitere klinische Daten

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) und Sitagliptin (ein DPP-4-Inhibitor, 100 mg) bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,5 %), war Liraglutid in beiden Dosierungen der Behandlung mit Sitagliptin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,24 %, -1,50 % gegenüber -0,90 %, p < 0,0001). Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, zeigten eine signifikante Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (-2,9 kg und -3,4 kg gegenüber -1,0 kg, p < 0,0001). Bei den mit Liraglutid behandelten Patienten trat zu einem größeren Anteil vorübergehende Übelkeit auf im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (20,8 % und 27,1 % unter Liraglutid gegenüber 4,6 % unter Sitagliptin).

Die HbA_{1c}-Senkung und die nach 26 Wochen der Behandlung mit Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) beobachtete Überlegenheit gegenüber Sitagliptin wurden nach 52 Behandlungswochen aufrechterhalten (-1,29 % und -1,51 % gegenüber -0,88 %, p < 0,0001). Die Umstellung von Patienten von Sitagliptin auf Liraglutid nach 52 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,24 % und -0,45 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,07 und -0,67 bis -0,23) zum Zeitpunkt Woche 78, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung.

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich 1,8 mg Liraglutid und zweimal täglich 10 µg Exenatid bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin- und/oder Sulfonylharnstoff-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,3 %), war Liraglutid der Behandlung mit Exenatid hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,12 % gegenüber -0,79 %; geschätzter Behandlungsunterschied: -0,33; 95 % KI: -0,47 bis -0,18). Mit Liraglutid erreichten im Vergleich mit Exenatid signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} unter 7 % (54,2 % gegenüber 43,4 %, p = 0,0015).

Beide Behandlungen resultierten in einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von näherungsweise 3 kg. Die Umstellung von Patienten von Exenatid auf Liraglutid nach 26 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,32 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,24) zum Zeitpunkt Woche 40, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung. Während der 26 Wochen ereigneten sich 12 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 235 Patienten (5,1 %), die Liraglutid anwendeten, während bei 232 Patienten, die Exenatid anwendeten, 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (2,6 %). Bezüglich der von den Ereignissen betroffenen Systemorganklassen gab es kein konsistentes Muster.

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid und 20 µg Lixisenatid bei 404 Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung unter einer Metformin-Therapie unzureichend war (durchschnittlicher HbA_{1c} 8,4 %), war Liraglutid der Behandlung mit Lixisenatid hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen überlegen (-1,83 % gegenüber -1,21 %, p < 0,0001). Mit Liraglutid erreichten im Vergleich mit Lixisenatid signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c} unter 7 % (74,2 % gegenüber 45,5 %, p < 0,0001), sowie einen HbA_{1c}-Zielwert unter oder gleich 6,5 % (54,6 % gegenüber 26,2 %, p < 0,0001). Eine Gewichtsabnahme wurde bei beiden Behandlungsgruppen beobachtet (-4,3 kg mit Liraglutid und -3,7 kg mit Lixisenatid). Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wurden unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger berichtet (43,6 % gegenüber 37,1 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Liraglutid nach subkutaner Gabe ist langsam, die Maximalkonzentration wird 8-12 Stunden nach der Dosierung erreicht. Bei einer subkutanen Einzeldosis von 0,6 mg betrug die ermittelte maximale Liraglutid-Konzentration 9,4 nmol/l (durchschnittliches Körpergewicht ungefähr 73 kg). Bei 1,8 mg Liraglutid erreichte die durchschnittliche Konzentration im Steady State (AUC₀₋₂₄) ca. 34 nmol/l (durchschnittliches Körpergewicht ungefähr 76 kg). Mit zunehmendem Körpergewicht sinkt die Liraglutid-Exposition. Die Liraglutid-Exposition stieg proportional mit der Dosis. Nach Gabe einer Einzeldosis Liraglutid betrug der intraindividuelle Variationskoeffizient für die AUC 11 %. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von Liraglutid liegt bei ungefähr 55 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Gabe beträgt 11-17 l. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Liraglutid ist 0,07 l/kg. Liraglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 98 %).

Biotransformation

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [³H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Nach einer Dosis [³H]-Liraglutid wurde kein intaktes Liraglutid in Urin oder Fäzes nachgewiesen. Nur ein geringer Teil der eingesetzten Radioaktivität wurde als Liraglutid-verwandte Metabolite in Urin oder Fäzes ausgeschieden (6 % bzw. 5 %). Die Radioaktivität in Urin und Fäzes wurde hauptsächlich in den ersten 6-8 Tagen ausgeschieden und stimmte jeweils mit den drei Nebenmetaboliten überein. Die mittlere Clearance nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis Liraglutid beträgt ungefähr 1,2 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Ausgehend von Ergebnissen einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden und populationspharmakokinetischen Datenanalysen von Patienten (18 bis 80 Jahre) hat das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Geschlecht

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen von männlichen und weiblichen Patienten und einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden hat das Geschlecht keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Ethnische Zugehörigkeit

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen bei weißen, schwarzen, asiatischen und lateinamerikanischen Patienten hat die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



Adipositas

Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass der Body Mass Index (BMI) keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13-23 % vermindert.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50-80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30-50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 26 % vermindert.

Ebenso wiesen Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30-59 ml/min, siehe Abschnitt 5.1) in einer 26-wöchigen klinischen Studie eine 26 % niedrigere Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mit normaler Nierenfunktion oder leichter Einschränkung der Nierenfunktion auf, die in einer separaten Studie eingeschlossen waren.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes ab dem Alter von 10 Jahren untersucht. Die Liraglutid-Exposition war bei Jugendlichen und Kindern vergleichbar mit der bei Erwachsenen beobachteten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Propylenglycol
Phenol
Salzsäure 2 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 2 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



6.2 Inkompatibilitäten

Werden DIAVIC Substanzen hinzugefügt, können diese zu einer Degradation von Liraglutid führen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht in der Nähe des Gefrierfachs lagern.

Nach Anbruch: Unter 30 °C oder im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DIAVIC wird als farblose, Typ 1-Glas Patrone mit einem Kolben aus Brombutylkautschuk geliefert, die in einem Pen-Injektor mit hellblauem Gehäuse, hellblauem Knopf und gelbem Dosiseinstellknopf mit grauer Kappe montiert ist.

Jeder Pen enthält 3 ml Lösung entsprechend 30 Dosen zu je 0,6 mg, 15 Dosen zu je 1,2 mg oder 10 Dosen zu je 1,8 mg.

Packungsgrößen zu 1, 2, 3, 5,10 oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

DIAVIC darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder fast farblos aussieht.
Einmal gefrorenes DIAVIC darf nicht mehr verwendet werden.

DIAVIC kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit Einweg-Nadeln entwickelt.
Nadeln sind nicht enthalten.

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern. Dies beugt Kontamination, Infektion und Austreten von Flüssigkeit vor. Außerdem wird dadurch eine genaue Dosierung sichergestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7010840.00.00

DIAVIC 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.09.2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V01-00