

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEGLUXEN 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutid 18 mg în 3 ml.

Liraglutid, derivat sintetic, este un analog al peptidei-1 asemănătoare glucagonului uman (GLP-1) produs prin sinteză chimică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție limpede, incoloră până la aproape incoloră, practic fără particule vizibile.

Osmolalitatea este între 245 și 275 mOsmol/kg, pH=8,15.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZEGLUXEN este indicat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 10 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adăugat la dietă și exerciții fizice

- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor.
- împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pentru rezultatele studiului cu privire la asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și al evenimentelor cardiovasculare și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să beneficieze de o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

Atunci când liraglutid este adăugat la o sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4). Terapia combinată cu sulfoniluree este valabilă numai pentru pacienții adulți.

Automonitorizarea glicemiei nu este necesară pentru a ajusta doza de liraglutid. Automonitorizarea glicemiei este necesară pentru a ajusta doza de sulfoniluree și insulină, în special atunci când terapia cu liraglutid este începută și doza de insulină este redusă. Se recomandă o abordare treptată a reducerii

dozei de insulină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (>65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există experiență terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și, prin urmare, liraglutidul nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Liraglutidul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Liraglutidul nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

ZEGLUXEN se administrează o dată pe zi la orice oră, independent de mese și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în partea superioară a brațului. Locul de injectare și momentul injectării pot fi modificate fără ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca liraglutidul să fie injectat aproximativ în aceeași oră a zilei, când a fost aleasă cea mai convenabilă oră a zilei. Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Liraglutidul nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Liraglutidul nu este un substitut al insulinei. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulinodependenți după întreruperea rapidă sau reducerea dozei de insulină (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA (New York Heart Association) și, prin urmare, liraglutidul nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Există experiență limitată la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și gastropareză diabetică. Utilizarea liraglutidului nu este recomandată la acești pacienți, deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii, inclusiv greață, vărsături și diaree.

Sindromul de aspirație în asociere cu anestezie generală sau sedarea profundă

Au fost raportate cazuri de aspirație pulmonară la pacienții cărora li s-au administrat agonști ai receptorilor GLP-1, cărora li s-a efectuat o anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, înainte de efectuarea procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă, trebuie luat în considerare riscul crescut de conținut gastric rezidual din cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8).

Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată cu utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, liraglutidul trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, liraglutidul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Boala tiroidiană

Reacții adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în special la pacienții cu boală tiroidiană preexistentă. Prin urmare, liraglutidul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Hipoglicemie

Pacienții care primesc liraglutid în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină.

Deshidratare

Semne și simptome de deshidratare, inclusiv insuficiență renală și insuficiență renală acută, au fost raportate la pacienții tratați cu liraglutid. Pacienții tratați cu liraglutid trebuie informați cu privire la riscul potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția de lichide.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, prin urmare medicamentul practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, liraglutid a prezentat un potențial redus de interacțiuni farmacocinetice cu alte substanțe active metabolizate de citocromul P450 și de legare de proteinele plasmatic.

Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutidului poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarină și alți derivați cumarinici

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu warfarina. O interacțiune relevantă clinic cu substanțele active cu solubilitate scăzută sau cu index terapeutic îngust cum este warfarina, nu poate fi exclusă. La începerea tratamentului cu liraglutid la pacienții cărora li se administrează warfarină sau alți derivați cumarinici, se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Paracetamol

După o doză unică de 1000 mg de paracetamol, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. $C_{\max}$ a paracetamolului a scăzut cu 31%, iar $t_{\max}$ median a fost întârziat cu până la 15 minute.

Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a paracetamolului.

Atorvastatină

După administrarea unei doze unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat în mod relevant

din punct de vedere clinic expunerea totală la atorvastatină. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează împreună cu liraglutid. Cu liraglutid, $C_{\max}$ a atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar $t_{\max}$ median a fost întârziat între 1 oră și 3 ore.

Griseofulvină

După administrarea unei doze unice de griseofulvină 500 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la acest medicament. $C_{\max}$ a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar $t_{\max}$ median nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și a altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxină

Administrarea unei doze unice de digoxină 1 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a digoxinei cu 16%; $C_{\max}$ a scăzut cu 16%. $t_{\max}$ median al digoxinei fost întârziat între 1 oră și 1,5 ore. Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină.

Lisinopril

Administrarea unei doze unice de lisinopril 20 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a lisinoprilului cu 15%; $C_{\max}$ a scăzut cu 27%. $t_{\max}$ median al lisinoprilului fost întârziat de la 6 ore până la 8 ore. Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice a unui contraceptiv oral, liraglutid a redus $C_{\max}$ de etinilestradiol și levonorgestrel cu 12% și respectiv 13%, iar $T_{\max}$ a fost întârziat cu 1,5 ore pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect clinic relevant privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. De aceea, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi afectat la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Insulină

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice între liraglutid și insulina detemir la administrarea unei doze unice de insulină detemir 0,5 U/kg cu liraglutid 1,8 mg la starea de echilibru la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea liraglutid la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Liraglutidul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, iar în schimb se recomandă utilizarea insulinei. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau rămâne gravidă, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă liraglutidul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au arătat că transferul de liraglutid și metaboliți cu relații structurale strânse în lapte este scăzut. Studiile non-clinice au arătat o reducere legată de tratament a creșterii neonatale la puii de șobolan care alăptează (vezi pct. 5.3). Din

cauza lipsei de experiență, liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animal nu au indicat efecte nocive în ceea ce privește fertilitatea, în afară de o scădere ușoară a numărului de embrioni vii implantați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Liraglutidul nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor, în special atunci când liraglutid este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cinci studii clinice mari de fază 3a pe termen lung, peste 2500 de pacienți adulți au primit tratament cu liraglutid în monoterapie sau în asociere cu metformină, o sulfoniluree (cu sau fără metformină) sau metformină plus rosiglitazonă.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice au fost tulburările gastrointestinale: greața și diareea au fost foarte frecvente, în timp ce vărsăturile, constipația, durerile abdominale și dispepsia au fost frecvente. La începutul tratamentului, aceste reacții adverse gastrointestinale pot apărea mai frecvent. Aceste reacții se diminuează de obicei în câteva zile sau săptămâni după continuarea tratamentului. Cefaleea și rinofaringita au fost, de asemenea, frecvente. În plus, hipoglicemia a fost frecventă și foarte frecventă atunci când liraglutid este utilizat în asociere cu o sulfoniluree. Hipoglicemia severă a fost observată în principal atunci când a fost combinat cu o sulfoniluree.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 enumeră reacțiile adverse raportate în studiile controlate de fază 3a pe termen lung, studiul LEADER (un studiu pe termen lung privind rezultatele cardiovasculare) și raportările spontane (după punerea pe piață). Frecvențele pentru toate evenimentele au fost calculate pe baza incidenței acestora în studiile clinice de fază 3a.

Frecvențele sunt definite ca: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); necunoscut (nu poate fi estimat din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse din studiile de fază 3a controlate, pe termen lung, din studiul privind rezultatele cardiovasculare pe termen lung (LEADER) și raportările spontane (după punerea pe piață)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită			
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice	

Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeală	Disgeuzie		
Tulburări cardiace		Tahicardie			
Tulburări gastrointestinale	Greață Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în etajul abdominal superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Reflux gastro-esofagian Disconfort abdominal Durere de dinți	Întârzierea golirii gastrice	Obstrucție intestinală	Pancreatită (inclusiv pancreatită necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază Colecistită		
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală Insuficiență renală acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la nivelul locului de injectare	Stare generală de rău		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei* Valori crescute ale amilazemiei*			

* Din studiile clinice controlate de fază 3b și 4 numai acolo unde au fost măsurate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic cu liraglutid în monoterapie, frecvența hipoglicemiei raportate cu liraglutid a fost mai mică decât frecvența raportată la pacienții tratați cu un comparator activ (glimepiridă). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale, infecțiile și infestările.

Hipoglicemia

Majoritatea episoadelor de hipoglicemie confirmată în studiile clinice au fost minore. Nu au fost observate episoade de hipoglicemie severă în studiul cu liraglutid utilizat în monoterapie. Hipoglicemia severă poate să apară mai puțin frecvent și a fost observată în primul rând atunci când liraglutid este asociat cu o sulfoniluree (0,02 evenimente/pacient-an). Au fost observate foarte puține episoade (0,001 evenimente/pacient-an) la administrarea de liraglutid în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfonilureele. Riscul de hipoglicemie este scăzut la utilizarea combinată de insulină bazală și liraglutid (1,0 evenimente pe pacient-an, vezi pct. 5.1). În studiul LEADER, episoadele hipoglicemice severe au

fost raportate cu o frecvență mai mică cu liraglutid față de placebo (1,0 față de 1,5 evenimente la 100 pacient-ani; raportul estimat al frecvenței 0,69 [0,51 până la 0,93]) (vezi pct. 5.1). Pentru pacienții tratați cu insulină premixată la momentul inițial și cel puțin pentru următoarele 26 de săptămâni, frecvența hipoglicemiei severe atât pentru liraglutid, cât și pentru placebo a fost de 2,2 evenimente la 100 pacient-an.

Reacții adverse gastrointestinale

La administrarea combinată liraglutid cu metformină, 20,7% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 12,6% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. La combinarea liraglutid cu o sulfoniluree, 9,1% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață și 7,9% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Majoritatea episoadelor au fost ușoare până la moderate și au apărut într-un mod dependent de doză. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea au scăzut la majoritatea pacienților care au avut inițial greață.

Pacienții de peste 70 de ani pot prezenta mai multe efecte gastrointestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei 60–90 ml/minut și, respectiv, 30–59 ml/minut) pot prezenta mai multe efecte gastrointestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Colelitiaza și colecistita

Au fost raportate puține cazuri de colelitiază (0,4%) și colecistită (0,1%) în timpul studiilor clinice controlate de fază 3a pe termen lung cu liraglutid. În studiul LEADER, frecvența colelitiazei și colecistitei a fost de 1,5% și 1,1% pentru liraglutid și, respectiv, 1,1% și 0,7% pentru placebo (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului

Incidența întreruperii din cauza reacțiilor adverse a fost de 7,8% pentru pacienții tratați cu liraglutid și de 3,4% pentru pacienții tratați cu comparator în studiile controlate pe termen lung (26 săptămâni sau mai mult). Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întrerupere la pacienții tratați cu liraglutid au fost greața (2,8% dintre pacienți) și vărsăturile (1,5%).

Reacții la locul injectării

În studiile controlate pe termen lung (26 săptămâni sau mai mult), au fost raportate reacții la locul injectării la aproximativ 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat liraglutid. Aceste reacții au fost de obicei ușoare.

Pancreatită

Au fost raportate puține cazuri de pancreatită acută (<0,2%) în timpul studiilor clinice controlate de fază 3 pe termen lung cu liraglutid. Pancreatita a fost, de asemenea, raportată din utilizarea după punerea pe piață. În studiul LEADER, frecvența pancreatitei acute confirmată prin adjudecare a fost de 0,4% pentru liraglutid și, respectiv, 0,5% pentru placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Reacții alergice

Reacții alergice, inclusiv urticarie, erupții cutanate tranzitorii și prurit, au fost raportate în urma utilizării comerciale a liraglutidului.

Au fost raportate puține cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare, cum sunt hipotensiune arterială, palpitații, dispnee și edem, în cazul utilizării comerciale a liraglutidului. Au fost raportate puține cazuri (0,05%) de angioedem în timpul tuturor studiilor clinice pe termen lung cu liraglutid.

Copii și adolescenți

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Frecvența episoadelor de hipoglicemie confirmate a fost mai mare cu liraglutid (0,58 evenimente/pacient-an) comparativ cu placebo (0,29 evenimente/pacient-an). La pacienții tratați cu insulină înainte de un episod hipoglicemic confirmat, frecvența a fost mai mare cu liraglutid (1,82 evenimente/an pacient) comparativ cu placebo (0,91 evenimente/an pacient). Nu au apărut episoade hipoglicemice severe în grupul de tratament cu liraglutid.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Din studiile clinice și utilizarea după punerea pe piață, au fost raportate supradoze de până la 40 de ori (72 mg) doza de întreținere recomandată. Evenimentele raportate au inclus greață severă, vărsături, diaree și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament adecvat de susținere în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie supravegheat pentru semne clinice de deshidratare și trebuie monitorizată glicemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ02

Mecanismul de acțiune

Liraglutid este un analog GLP-1 cu 97% omologie de secvență cu GLP-1 uman care se leagă și activează receptorul GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta pentru GLP-1 nativ, un hormon incretinic endogen care potențează secreția de insulină dependentă de glucoză din celulele beta pancreatice. Spre deosebire de GLP-1 nativ, liraglutid are un profil farmacocinetic și farmacodinamic la om, potrivit pentru administrare o dată pe zi. În urma administrării subcutanate, profilul de acțiune prelungită se bazează pe trei mecanisme: auto-asociere, care are ca rezultat o absorbție lentă; legarea de albumină; și stabilitate enzimatică mai mare față de enzimele dipeptidil peptidaza -4 (DPP-4) și endopeptidază neutră (NEP), rezultând un timp de înjumătățire plasmatică lung.

Acțiunea liraglutid este mediată printr-o interacțiune specifică cu receptorii GLP-1, conducând la o creștere a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP). Liraglutid stimulează secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză. Simultan, liraglutid scade secreția necorespunzător de mare de glucagon, de asemenea, într-o manieră dependentă de glucoză. Astfel, atunci când glicemia este ridicată, secreția de insulină este stimulată și secreția de glucagon este inhibată. În schimb, în timpul hipoglicemiei, liraglutid diminuează secreția de insulină și nu afectează secreția de glucagon. Mecanismul de scădere a glicemiei implică, de asemenea, o întârziere minoră în golirea gastrică. Liraglutid reduce greutatea corporală și masa de grăsime corporală prin mecanisme care implică scăderea foametei și scăderea aportului de energie, GLP-1 este un regulator fiziologic al apetitului și al aportului alimentar, dar mecanismul exact de acțiune nu este pe deplin clar.

În studiile la animale, administrarea periferică a liraglutid a condus la absorbția în anumite regiuni ale creierului implicate în reglarea apetitului, unde liraglutid prin activarea specifică a receptorului GLP-1 (GLP-1R) a crescut sațietatea cheie și a scăzut semnalele cheie ale foamei, conducând astfel la scăderea greutății corporale.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați în zone specifice ale inimii, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. La modelele de ateroscleroză la șoarece, liraglutid a prevenit progresia plăcii aortice și a redus inflamația plăcii. În plus, liraglutid a avut un efect benefic asupra lipidelor plasmatice.

Liraglutid nu a redus dimensiunea plăcilor deja stabilite.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid are o durată de acțiune de 24 de ore și îmbunătățește controlul glicemic prin scăderea glicemiei a jeun și postprandială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare sunt o parte integrantă a tratamentului diabetului de tip 2.

Au fost efectuate cinci studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate de fază 3a la adulți pentru a evalua efectele liraglutid asupra controlului glicemic (Tabelul 2). Tratamentul cu liraglutid a produs îmbunătățiri semnificative clinic și statistic ale hemoglobinei glicozilate A_{1c} (HbA_{1c}), glucozei plasmatice a jeun și glucozei postprandiale, comparativ cu placebo.

Aceste studii au inclus 3 978 de pacienți expuși cu diabet zaharat de tip 2 (2 501 pacienți tratați cu liraglutid), 53,7% bărbați și 46,3% femei, 797 pacienți (508 tratați cu liraglutid) au avut ≥ 65 de ani și 113 pacienți (66 tratați cu liraglutid) aveau vârsta ≥ 75 de ani.

Au fost efectuate studii suplimentare cu liraglutid care au inclus 1.901 de pacienți în patru studii clinice controlate, randomizate, fără orb (inclusiv 464, 658, 323 și 177 de pacienți per studiu) și un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. și insuficiență renală moderată (279 pacienți).

Un studiu extins privind rezultatele cardiovasculare (studiul LEADER) a fost, de asemenea, efectuat cu liraglutid la 9340 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular ridicat.

- Controlul glicemiei

Monoterapie

Monoterapia cu liraglutid timp de 52 de săptămâni a dus la scăderi semnificative și susținute statistic ale HbA_{1c} în comparație cu glimepirida 8 mg (-0,84% pentru 1,2 mg, -1,14% pentru 1,8 mg față de -0,51% pentru comparator) la pacienții tratați anterior fie cu dietă și exerciții fizice, fie ADO monoterapie la cel mult jumătate din doza maximă (Tabelul 2).

Asociere cu antidiabetice orale

Liraglutid în terapie combinată, timp de 26 de săptămâni, cu metformină, glimepiridă sau metformină și rosiglitazonă sau SGLT2i ± metformină a dus la reduceri semnificative statistic și susținute ale HbA_{1c} în comparație cu pacienții cărora li sa administrat placebo (Tabelul 2).

Tabel 2 Studii clinice de fază 3 cu liraglutid în monoterapie (52 săptămâni) și în asociere cu antidiabetice orale (26 săptămâni)

	N	HbA_{1c} (%) medie inițială	Modificarea HbA_{1c} medii față de valoarea inițială (%)	Proporția pacienților (%) care au obținut $HbA_{1c} < 7\%$	Greutate corporală medie inițială (kg)	Modificarea greutății corporale medii față de valoarea inițială (kg)
Monoterapie						
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**
Glimepiridă 8 mg/zi	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
În asociere cu metformină (2,000 mg/zi)						
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
Glimepiridă 4 mg/zi	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
În asociere cu glimepiridă (4 mg/zi)						
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
Rosiglitazonă 4 mg/zi	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
În asociere cu metformină (2,000 mg/zi) + rosiglitazonă (4 mg de două ori pe zi)						
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
În asociere cu metformină (2,000 mg/zi) + glimepiridă (4 mg/zi)						
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
Insulină glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
În asociere cu SGLT2i⁵ ± metformină (≥1500 mg/zi)						
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

*Superioritate (p<0,01) față de comparatorul activ; **Superioritate (p<0,0001) față de comparatorul activ; ***Superioritate (p<0,001) față de comparatorul activ, †Non-inferioritate (p<0,0001) față de comparatorul activ ¹toți pacienții; ² monoterapie anterioară ADO; ³pacienți tratați anterior prin dietă ⁵Liraglutid adăugat la SGLT2i a fost investigat la toate dozele aprobate de SGLT2i

⁴stabilirea dozei de insulină glargin a fost deschisă și a fost aplicată conform Ghidului pentru ajustarea dozei de insulină glargin. Ajustarea dozei de insulină glargin a fost gestionată de pacient conform instrucțiunilor investigatorului:

Ghid de ajustare a dozei de insulină glargin

Auto-monitorizarea glicemiei á jeun	Creșterea dozei de insulină glargin (UI)
≤5.5 mmol/l (≤100 mg/dl) Ținta	Fără modificări
>5.5 și <6.7 mmol/l (>100 și <120 mg/dl)	0–2 UI ^a
≥6.7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

^aÎn funcție de recomandările individualizate ale investigatorului la vizita precedentă, de exemplu, dacă pacientul a prezentat hipoglicemie

Asocierea cu insulină

Într-un studiu clinic cu durata de 104 săptămâni, 57% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină degludec în asociere cu metformină au atins un nivel țintă de HbA_{1c} <7%, iar restul de pacienți au fost incluși în continuare într-un studiu deschis cu durata de 26 de săptămâni și au fost randomizați pentru a adăuga liraglutid sau o doză unică de insulină aspart (la masa principală). În brațul cu insulină degludec + liraglutid, doza de insulină a fost redusă cu 20% pentru a minimiza riscul de hipoglicemie. Adăugarea de liraglutid a dus la o reducere semnificativ mai mare statistic a HbA_{1c} (-0,73% pentru liraglutid față de -0,40% pentru comparator) și a greutății corporale (-3,03 față de 0,72 kg). Rata episoadelor de hipoglicemie (pe pacient-an de expunere) a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic la adăugarea de liraglutid, comparativ cu adăugarea unei singure doze de insulină aspart (1,0 față de 8,15; raport: 0,13; ÎI 95%: 0,08 la 0,21).

Într-un studiu clinic de 52 de săptămâni, adăugarea de insulină detemir la liraglutid 1,8 mg și metformină la pacienții care nu au atins țintele glicemice numai pe liraglutid și metformină a dus la o scădere a HbA_{1c} față de valoarea inițială de 0,54%, comparativ cu 0,20% la liraglutid de 1,8 mg. și grupul de control cu metformină. Pierderea în greutate a fost susținută. A existat o mică creștere a ratei episoadelor hipoglicemice minore (0,23 față de 0,03 evenimente per pacient-an).

În studiul LEADER, (vezi subsecțiunea Evaluare cardiovasculară), 873 de pacienți au fost tratați cu insulină premixată (cu sau fără ADO(e)) la momentul inițial și cel puțin în următoarele 26 de săptămâni.

HbA_{1c} medie la momentul inițial a fost de 8,7% pentru liraglutid și placebo. În săptămâna 26, modificarea medie estimată a HbA_{1c} a fost de -1,4% și, respectiv, -0,5% pentru liraglutid și, respectiv, placebo, cu o diferență de tratament estimată de -0,9 [-1,00; -0,70]95% CI. Profilul de siguranță al liraglutid în asociere cu insulină premixată a fost în general comparabil cu cel observat pentru placebo în asociere cu insulină premixată (vezi pct. 4.8).

Utilizare la pacienții cu insuficiență renală

Într-un studiu dublu-orb care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid 1,8 mg față de placebo ca adaos la insulină și/sau ADO la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată, liraglutid a fost superior tratamentului placebo în reducerea HbA_{1c} după 26 de săptămâni. (-1,05% față de -0,38%). Semnificativ mai mulți pacienți au obținut HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu placebo (52,8% față de 19,5%). În ambele grupuri s-a observat o scădere a greutății corporale: -2,4 kg cu liraglutid față de -1,09 kg cu placebo.

A existat un risc comparabil de episoade hipoglicemice între cele două grupuri de tratament. Profilul de siguranță al liraglutid a fost în general similar cu cel observat în alte studii cu liraglutid.

- **Proporția de pacienți care realizează reduceri ale HbA_{1c}**

Liraglutid în monoterapie a dus la o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți care au obținut HbA_{1c} ≤6,5% la 52 de săptămâni comparativ cu pacienții cărora li se administrează glimepiridă (37,6% pentru 1,8 mg și 28,0% pentru 1,2 mg față de 16,2% pentru comparator).

Liraglutid în combinație cu metformină, glimepiridă, metformină și rosiglitazonă sau SGLT2i ± metformină a dus la o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți care obțin un HbA_{1c} ≤6,5% la 26 de săptămâni în comparație cu pacienții cărora li se administrează singuri acești agenți.

- **Glicemia a jeun**

Tratamentul cu liraglutid în monoterapie și în asociere cu unul sau două medicamente antidiabetice orale a dus la o scădere a glicemiei a jeun cu 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Această scădere a fost observată în primele două săptămâni de tratament.

- **Glucoza postprandială**

Liraglutid a scăzut glicemia postprandială în toate cele trei mese zilnice cu 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- **Funcția celulelor beta**

Studiile clinice cu liraglutid indică o îmbunătățire a funcției celulelor beta pe baza unor măsurători precum evaluarea modelului de homeostazie pentru funcția celulelor beta (HOMA-B) și raportul proinsulină la insulină. Secreția de insulină în prima și a doua fază îmbunătățită după 52 de săptămâni de tratament cu liraglutid a fost demonstrată la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=29).

- **Greutatea corporală**

Tratamentul cu liraglutid în asociere cu metformină, metformină și glimepiridă, metformină și rosiglitazonă sau SGLT2i cu sau fără metformină a fost asociat cu o scădere susținută a greutății în intervalul de la 0,86 kg la 2,62 kg comparativ cu placebo.

O reducere mai mare a greutății a fost observată odată cu creșterea valorii inițiale a indicelui de masă corporală (IMC).

- **Evaluare cardiovasculară**

Analiza post-hoc a evenimentelor adverse cardiovasculare majore grave (moarte cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral) din toate studiile de fază 2 și 3 pe termen mediu și lung (cu o durată cuprinsă între 26 și până la 100 de săptămâni), inclusiv 5.607 pacienți (3.651 expuși la liraglutid), nu a prezentat o creștere a riscului cardiovascular (raportul de incidență de 0,75 (Î 95% 0,35; 1,63)) pentru liraglutid față de toți comparatorii.

Studiul LEADER (Efectul și Acțiunea Liraglutidului în Diabet Evaluarea Rezultatelor Cardiovasculare) a fost un studiu clinic multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb. 9 340 de pacienți au fost alocați

aleatoriu fie în brațul cu tratament cu liraglutid (4 668) fie în brațul de tratament placebo (4 672), ambele în plus față de standardele de îngrijire pentru HbA_{1c} și factorii de risc cardiovasculari (CV). Rezultatul primar sau starea vitală la sfârșitul studiului a fost disponibil pentru 99,7% și 99,6% dintre participanții randomizați la liraglutid și, respectiv, placebo. Durata de observație a fost de minim 3,5 ani și până la maxim 5 ani. Populația studiată a inclus pacienți ≥ 65 ani (n=4329) și ≥ 75 ani (n=836) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n=3 907), moderată (n=1 934) sau severă (n=224). Vârsta medie a fost de 64 de ani, iar IMC-ul mediu a fost de 32,5 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat a fost de 12,8 ani.

Obiectivul principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricărui evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic non-lethal sau accident vascular cerebral non-lethal. Liraglutid a fost superior în prevenirea MACE față de placebo (Figura 1). Rata riscului estimată a fost constant sub 1 pentru toate cele 3 componente MACE.

De asemenea, liraglutid a redus semnificativ riscul de MACE extins (MACE primar, angina pectorală instabilă care duce la spitalizare, revascularizare coronariană sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace) și alte obiective secundare (Figura 2).

Figura 1: Graficul Kaplan Meier a timpului până la primul MACE – populația FAS

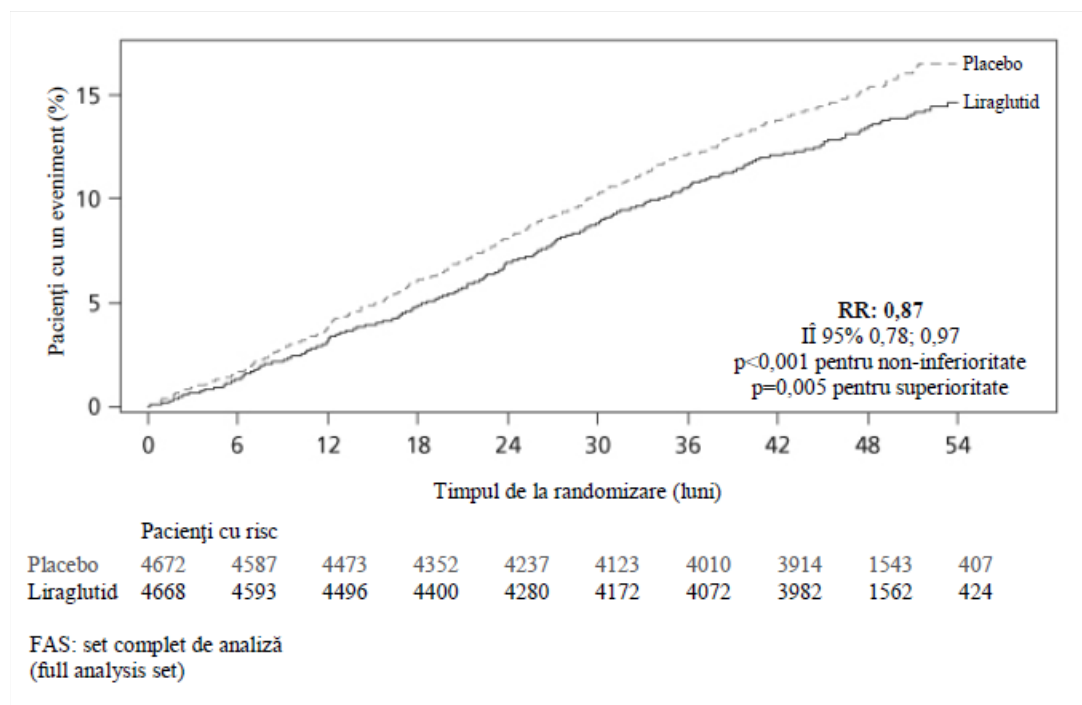
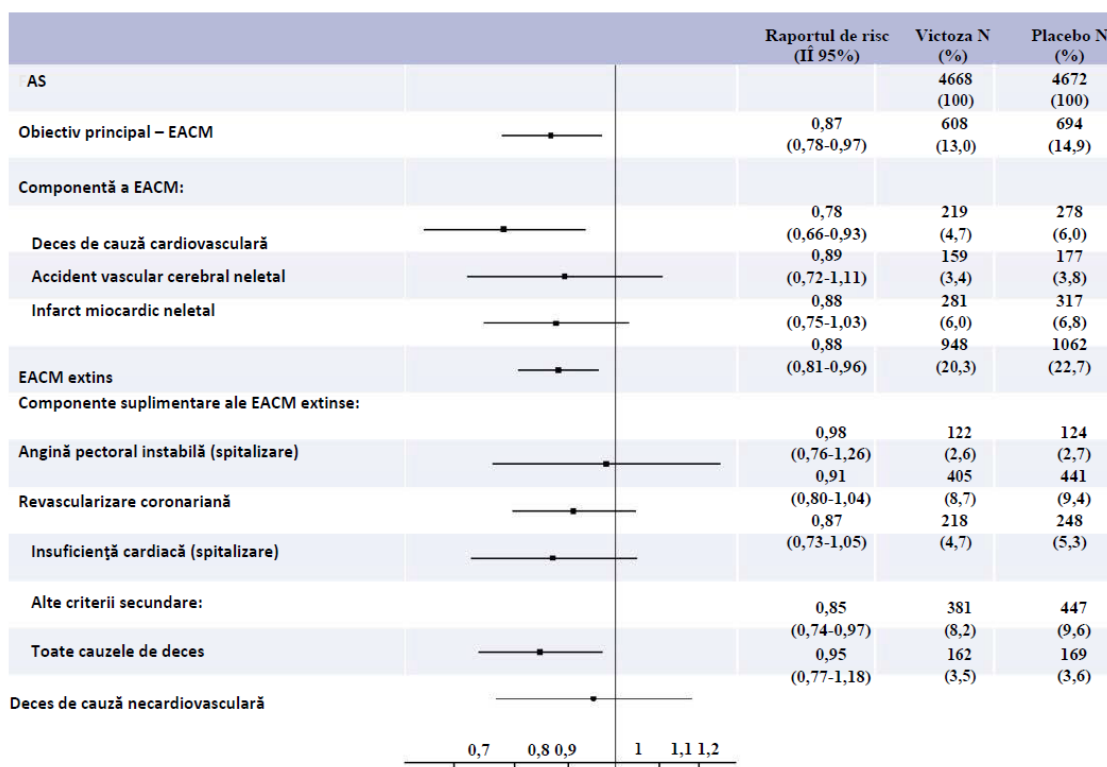


Figura 2: Diagrama Forest Plot a analizelor privind tipurile individuale de evenimente cardiovasculare – populația FAS



În favoarea liraglutid În favoarea placebo

FAS: set complet de analize (full analysis set)

ÎI: interval de încredere

EACM: evenimente adverse cardiovasculare majore

‰: proporția, exprimată în procente, de subiecți cu un eveniment N: număr de subiecți

O reducere semnificativă și susținută a HbA_{1c} de la momentul inițial până la luna 36 a fost observată cu liraglutid comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de îngrijire (-1,16% comparativ cu -0,77%; diferența de tratament estimată [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]). Necesitatea de a suplimenta tratamentul cu insulină a fost redusă cu 48% cu liraglutid comparativ cu placebo la pacienții netratați cu insulină la momentul inițial (RR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Tensiune arterială și frecvență cardiacă

Pe durata studiilor clinice de fază 3a liraglutid a redus tensiunea arterială sistolică cu o valoare medie de 2,3 până la 6,7 mmHg comparativ cu momentul inițial, iar comparativ cu comparatorul activ reducerea a fost de 1,9 până la 4,5 mmHg.

În studiul clinic de lungă durată LEADER, a fost observată, cu liraglutid, o creștere medie a frecvenței cardiace de 2 până la 3 bătăi pe minut comparativ cu momentul inițial. În studiul clinic LEADER, nu a fost observat niciun impact din punct de vedere clinic, pe termen lung, al creșterii frecvenței cardiace asupra riscului de evenimente cardiovasculare.

- Evaluare microvasculară

În studiul clinic LEADER, evenimentele microvasculare au constat în evaluarea consecințelor de tip nefropatie și retinopatie. Analiza timpului până la apariția primului eveniment microvascular pentru liraglutid comparativ cu placebo a arătat o valoare a RR de 0,84 [0,73; 0,97]. RR pentru liraglutid comparativ cu placebo a fost de 0,78 [0,67; 0,92] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip nefropatie și de 1,15 [0,87; 1,52] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip retinopatie.

- Imunogenitate

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În medie, 8,6% din pacienți dezvoltă anticorpi. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacității de liraglutid.

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța administrării liraglutid 1,8 mg versus placebo ca terapie adăugată la metformin ± insulină la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, liraglutid a fost superior tratamentului cu placebo scăzând HbA_{1c} după 26 de săptămâni (-1,06, [-1,65; 0,46]). Diferența de tratament în ceea ce privește valorile HbA_{1c} a fost de 1,3% după alte 26 de săptămâni de extensie deschisă, confirmând controlul glicemic susținut cu liraglutid.

Profilul de eficacitate și siguranță al liraglutid a fost comparabil cu cel observat la populația adultă tratată cu liraglutid. Pe baza controlului glicemic adecvat sau a tolerabilității, 30% dintre subiecții aflați în studiu au rămas în tratament cu o doză de 0,6 mg, la 17% s-a crescut doza la 1,2 mg și la 53% s-a crescut doza la 1,8 mg.

Alte date clinice

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid (1,2 mg și 1,8 mg) și sitagliptină (inhibitor de DPP-4, 100 mg) la pacienți inadecvat controlați cu tratament cu metformin (HbA_{1c} medie 8,5%), liraglutid s-a dovedit statistic superioară tratamentului cu sitagliptină prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,24%, -1,50% față de -0,90%, p<0,0001). Pacienții tratați cu liraglutid au prezentat o reducere semnificativă a greutateii corporale, comparativ cu pacienții tratați cu sitagliptină (-2,9 kg și -3,4 kg față de -1,0 kg, p<0,0001). O proporție mai mare de pacienți tratați cu liraglutid a experimentat o stare de greață tranzitorie față de pacienții tratați cu sitagliptină (20,8% și 27,1% pentru liraglutid față de 4,6% pentru sitagliptină). Reducerea HbA_{1c} și superioritatea liraglutid (1,2 mg și 1,8 mg) față de sitagliptină după 26 săptămâni de tratament erau prezente la 52 săptămâni de tratament (-1,29% și -1,51% față de -0,88%, p<0,0001). Transferul pacienților de la sitagliptină la liraglutid după 52 săptămâni de tratament a avut ca rezultat reducerea statistic semnificativă a HbA_{1c} (-0,24% și -0,45%, 95% ÎI: -0,41 la -0,07 și -0,67 la -0,23) la săptămâna 78, dar un grup formal de control nu a fost prezent.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid 1,8 mg o dată pe zi și exenatidă 10 mcg de două ori pe zi la pacienți insuficient controlați cu tratament cu metformin și/sau sulfoniluree (HbA_{1c} mediu 8,3%), liraglutid a fost superior din punct de vedere statistic tratamentului cu exenatidă pentru reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,12% față de -0,79%; diferența de tratament estimată: -0,33; 95% ÎI: -0,47 la -0,18).

Un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu exenatidă (54,2% față de 43,4%, p=0,0015). Ambele tratamente au condus la o reducere a greutății corporale de aproximativ 3 kg.

Transferarea pacienților de la exenatidă la liraglutid după 26 săptămâni de tratament a condus la o reducere suplimentară, statistic semnificativă a HbA_{1c} (-0,32%, 95% ÎI: -0,41 la -0,24) în săptămâna 40 dar nu a existat un grup formal de control. În timpul celor 26 săptămâni au apărut 12 reacții adverse severe la 235 pacienți (5,1%) care au utilizat liraglutid în timp ce 6 reacții adverse severe au apărut la 232 pacienți (2,6%) care au utilizat exenatidă. Nu a existat un model consistent în ceea ce privește clasificarea pe aparate, sisteme și organe a evenimentelor.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța administrării concomitente de liraglutid 1,8 mg cu lixisenatidă 20 mcg la 404 pacienți insuficient controlați terapeutic cu metformin (HbA_{1c} medie 8,4%), liraglutid a fost superior comparativ cu lixisenatida prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni de tratament (-1,83% față de -1,21%, p<0,0001). Un număr semnificativ de pacienți au atins o valoare a HbA_{1c} sub 7% cu liraglutid comparativ cu cei tratați cu lixisenatidă (74,2% față de 45,5%, p<0,0001) precum și valoarea țintă de HbA_{1c} mai mică sau egală cu 6,5% (54,6% față de 26,2%, p<0,0001). Reducerea greutății corporale a fost observată la ambele brațe de tratament (-4,3 kg cu liraglutid față de -3,7 kg cu lixisenatidă). Evenimentele adverse gastrointestinale au fost mai frecvent raportate în grupul de tratament cu liraglutid (43,6% față de 37,1%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutid după administrarea subcutanată este lentă, atingând concentrația plasmatică maximă

după 8-12 ore de la administrare. După administrarea subcutanată a unei doze unice de liraglutid 0,6 mg, concentrația plasmatică maximă estimată de liraglutid a fost de 9,4 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 73 de kg). La o doză de liraglutid 1,8 mg, concentrația plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru ($ASC_{\tau/24}$) a atins aproximativ 34 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 76 de kg). Expunerea la liraglutid scade odată cu creșterea greutatei corporale. Expunerea la liraglutid a crescut proporțional cu doza. După administrarea unei singure doze, coeficientul de variație intraindividuală pentru ASC a liraglutid a fost de 11%.

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuție

După administrarea subcutanată, volumul aparent de distribuție este de 11-17 l. După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție a liraglutid este de 0,07 l/kg. Liraglutid se leagă în proporție mare (>98%) de proteinele plasmatic.

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid marcat radioactiv [3H] unor subiecți sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori ($\leq 9\%$ și $\leq 5\%$ din radioactivitatea plasmatică totală). Liraglutid este metabolizat similar proteinelor mari, fără a se fi identificat un anumit organ ca principală cale de eliminare.

Eliminare

După o doză de liraglutid- $[^3H]$, nu s-a detectat liraglutid intact în urină sau fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutid, în urină sau fecale (6% și respectiv 5%). Substanța radioactivă din urină și fecale a fost excretată mai ales în primele 6-8 zile și a corespuns cu trei metaboliți minori.

După administrarea subcutanată a unei singure doze de liraglutid, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 1,2 l/oră, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza rezultatelor unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși și a analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți (între 18 și 80 de ani), vârsta nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Sexul

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți bărbați și femei și a unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși, sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Originea etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți care a inclus pacienți de rasă albă, neagră, asiatică și hispanică, originea etnică nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Obezitatea

Analiza farmacocinetică a populației sugerează că indicele de masă corporală (IMC) nu influențează semnificativ farmacocinetica liraglutid.

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13-23% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși.

Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Insuficiența renală

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții sănătoși. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33% la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, ClCr 50-80 ml/minut), cu 14% la pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min), cu 27% la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr<30 ml/minut) și cu 26% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

În mod asemănător, într-un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni, pacienții diagnosticați cu diabet tip 2 și insuficiență renală moderată (ClCr 30-59 ml/minut, vezi pct. 5.1) au avut o expunere la liraglutid cu 26% mai mică comparativ cu un studiu clinic diferit care a inclus pacienți cu diabet de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală moderată.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2. Expunerea la liraglutid la adolescenți și copii a fost comparabilă cu cea observată la populația adultă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

În studiile pentru determinarea carcinogenității, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolan și șoarece, s-a observat apariția de tumori neletale ale celulelor C ale tiroidei. La șobolan nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuțele tratate timp de 20 de luni. Aceste efecte la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este posibil să fie mică dar nu poate fi exclusă complet. Nu au fost identificate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea, ci doar o ușoară creștere a mortalității embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea liraglutid în cursul perioadei de mijloc a gestației a determinat o reducere a greutateii mamei și a creșterii fetale, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la șobolani și modificări la nivelul scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolanii expuși la liraglutid și a persistat în perioada de post-alăptare, în grupul căruia i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte datorată unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantității de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat (E331)

Propilenglicol (E1520)

Fenol

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Substanțele adăugate la ZEGLUXEN pot duce la degradarea liraglutidului. În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima utilizare: 1 lună.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capac pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș transparent, incolor (sticlă de tip I) cu un piston cu dop din cauciuc bromobutlic, sigiliu din aluminiu de formă rotundă asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, cu doze multiple cu capac din polipropilenă.

Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție și poate elibera doze de 0,6 mg, 1,2 mg și 1,8 mg.

Dimensiuni de ambalaj 1, 2, 3, 5 stilouri injectoare (pen-uri) sau ambalaj multiplu conținând 2 cutii cu 5 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (10 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

ZEGLUXEN nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră. ZEGLUXEN nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

ZEGLUXEN poate fi administrat utilizând ace cu o lungime de cel mult 8 mm și un calibru minim de 32G. Stiloul injector (pen-ul) este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință BD Ultra-Fine® sau NovoFine®.

Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare în conformitate cu cerințele locale după fiecare injectare și să păstreze stiloul injector (pen-ul) fără acul de injectare atașat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea și scurgerea soluției. De asemenea, se asigură precizia dozării.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15979/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025