

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Liraglutid Cipla 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) 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.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Soluție limpede și incoloră sau aproape incoloră, izotonică; pH=8,15, osmolalitatea = 285 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Liraglutid Cipla 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 adjuvant la dietă și exerciții fizice

- sub formă de monoterapie atunci când metformin este considerat inadecvat din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului.

Pentru informații privind rezultatele studiului în ceea ce privește asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum 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 necesite 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.

Dacă se adaugă Liraglutid Cipla la o sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4). Terapia în asociere cu sulfoniluree este valabilă numai pentru pacienții adulți.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de liraglutid. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree și insulină, mai ales atunci

când se începe tratamentul cu liraglutid și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare, Liraglutid Cipla nu este recomandat la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Liraglutid Cipla nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Liraglutid Cipla este numai pentru administrare subcutanată. Liraglutid Cipla nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid Cipla se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă 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 liraglutid 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

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

Liraglutid 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 privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și gastropareză diabetică este limitată. Utilizarea liraglutidului nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastro-intestinale tranzitorii care includ 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 agoniști 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, liraglutid trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, liraglutid 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, liraglutid 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 gastro-intestinale și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita depleția de lichide.

Excipienți

Liraglutid Cipla 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. 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 1 000 mg 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 31%. t_{max} mediu al digoxinei a fost întârziat de la 1 oră la 1,5 ore. Ca urmare a 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%. Cu liraglutid, t_{max} mediu al lisinoprilului a fost întârziat de la 6 ore la 8 ore. Ca urmare a 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.

Insulina

La pacienții cu diabet zaharat tip 2 nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice între liraglutid și insulina detemir atunci când a fost administrată o doză unică de insulină detemir 0,5 U/kg concomitent cu liraglutid 1,8 mg la momentul atingerii concentrației plasmatică la starea de echilibru.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea liraglutid la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă liraglutid se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că excreția în lapte a liraglutidului și a metaboliților cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidențiat o reducere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de experiență, liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

În afară de o ușoară descreștere a numărului de implanturi vii, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității.

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

Liraglutid nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cinci studii clinice de fază 3a efectuate pe termen lung, peste 2 500 pacienți adulți au fost tratați cu liraglutid în monoterapie sau în asociere cu metformin, cu o sulfoniluree (cu sau fără metformin) sau cu metformin plus rosiglitazonă.

În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastro-intestinale: greața și diareea au fost foarte frecvente, în timp ce vărsăturile, constipația, durerile abdominale și dispepsia au fost frecvente. Aceste reacții adverse gastro-intestinale pot apărea mai frecvent la începutul tratamentului. De obicei, aceste reacții adverse se diminuează după câteva zile sau săptămâni de tratament continuu. De asemenea, durerile de cap și rinofaringita au fost frecvente. În plus, hipoglicemia a fost frecventă și foarte frecventă, dacă liraglutid este utilizat în asociere cu o sulfoniluree. Hipoglicemia severă a fost observată mai ales în asociere cu o sulfoniluree.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în studiile de fază 3a controlate efectuate pe termen lung, studiul clinic LEADER (un studiu clinic efectuat pe termen lung privind consecințele cardiovasculare) și din rapoartele spontane (după punerea pe piață a medicamentului). Frecvențele pentru toate evenimentele au fost calculate pe baza incidenței acestora în studiile clinice de fază 3a.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate de fază 3a, studiul clinic efectuat pe termen lung privind consecințele cardiovasculare (LEADER) și din raportările spontane (după punerea pe piață a medicamentului)

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		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale 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 gastro-intestinale, 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 săptămâni, frecvența hipoglicemiei severe atât pentru liraglutid, cât și pentru placebo a fost de 2,2 evenimente la 100 pacient-an.

Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformin, 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. Când liraglutid este administrat concomitent cu o sulfoniluree, 9,1% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 7,9% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză. La majoritatea pacienților care inițial au prezentat greață, frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta > 70 ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60-90 ml/minut și respectiv 30-59 ml/minut) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Litiția biliară și colecistita

Au fost raportate câteva cazuri de litiție biliară (0,4%) și colecistită (0,1%) pe durata studiilor clinice controlate, de fază 3a, efectuate pe termen lung cu liraglutid. În studiul clinic LEADER, frecvența de apariție a litiției biliare și a colecistitei a fost de 1,5% și, respectiv, 1,1% pentru liraglutid și de 1,1% și, respectiv, 0,7% pentru placebo (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului

În studiile clinice controlate de lungă durată (26 săptămâni sau mai mult), incidența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 7,8% la pacienții tratați cu liraglutid și de 3,4% la cei tratați cu comparator. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au dus la întreruperea tratamentului la pacienții tratați cu liraglutid au fost greața (2,8% dintre pacienți) și vărsăturile (1,5%).

Reacții adverse la nivelul locului de injectare

În studiile clinice controlate de lungă durată (26 săptămâni sau mai mult), reacțiile adverse la nivelul locului de injectare au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții tratați cu liraglutid. De regulă, aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită

În studiile clinice controlate, de fază 3, efectuate pe termen lung cu liraglutid, au fost raportate cazuri rare de pancreatită acută (< 0,2%). Pancreatita a fost, de asemenea, raportată după punerea pe piață a medicamentului. În studiul clinic LEADER, frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare a fost de 0,4% pentru liraglutid și, respectiv, de 0,5% pentru placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Reacții alergice

Reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață 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

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 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

Mecanism 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 liraglutidului este mediată printr-o interacțiune specifică cu receptorii GLP-1, conducând la o creștere a adenosin 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 reducerea apetitului alimentar 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 gradul de sațietate și a scăzut senzația de foame, 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 plasmatic. Liraglutid nu a redus dimensiunea plăcilor deja formate.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid are o durată de acțiune de 24 ore și îmbunătățește controlul glicemic prin scăderea glicemiei á jeun și post-prandială 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 plasmatică á jeun și glucozei postprandiale, comparativ cu placebo.

Aceste studii au inclus 3 978 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 ani și 113 pacienți (66 tratați cu liraglutid) aveau vârsta ≥ 75 ani.

Au fost efectuate studii suplimentare cu liraglutid care au inclus 1 901 pacienți în patru studii clinice controlate, randomizate, fără orb (inclusiv 464, 658, 323 și 177 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 9 340 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular ridicat.

- Controlul glicemiei

Monoterapie

Monoterapia cu liraglutid timp de 52 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).

Asocierea cu medicamente antidiabetice orale

Liraglutid în asociere cu metformin, cu glimepiridă sau cu metformin și rosiglitazonă sau SGLT2i ± metformin, timp de 26 săptămâni, a avut ca rezultat scăderi semnificative statistic și de durată ale nivelului HbA_{1c}, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 2).

Tabelul 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 (%)	Modificare a HbA _{1c} medii față de valoarea inițială (%)	Pacienți (%) care au obținut HbA _{1c} <7%	Greutate corporală medie inițială (kg)	Modificare a greutateii 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 pe zi	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
În asociere cu metformin (2000 mg pe 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 8 mg pe zi	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
În asociere cu glimepiridă (4 mg pe 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 pe zi	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
În asociere cu metformin (2000 mg pe 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 metformin (2000 mg pe zi) + glimepiridă (4 mg pe 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 ± metformin (≥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.

²monoterapie anterioară ADO.

³pacienți tratați anterior prin dietă

⁵Liraglutid adăugat la SGLT2i a fost investigată 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)
$\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) Ținta	Fără modificări
$> 5,5$ și $< 6,7$ mmol/l (> 100 și < 120 mg/dl)	0–2 UI ^a
$\geq 6,7$ mmol/L (≥ 120 mg/dl)	2 IU

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

Asocierea cu insulină

Într-un studiu cu durata de 104 săptămâni, 57% dintre pacienții cu diabet de tip 2 tratați cu insulină degludec în asociere cu metformin au atins ținta de HbA_{1c} < 7%. Ceilalți pacienți au fost incluși în continuare într-un studiu deschis, randomizat de 26 săptămâni de asociere liraglutid sau o doză unică de insulină aspart (la masa principală). Pe brațul de studiu insulină degludec + liraglutid, doza de insulină a fost scăzută cu 20% pentru a minimiza riscul de hipoglicemie. Asocierea liraglutid a determinat o scădere semnificativ statistic mai mare a HbA_{1c} (-0,73% pentru liraglutid față de -0,40% pentru comparator) și a greutateii corporale (-3,03 kg față de +0,72 kg). Rata episoadelor hipoglicemice (per pacient și an de expunere) a fost semnificativ statistic mai mică în cazul asocierii cu liraglutid, comparativ cu asocierea insulină aspart în doză unică (1,0 față de 8,15; raport: 0,13; ÎI 95%: 0,08 la 0,21).

Într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, la pacienții care nu au atins obiectivele glicemice doar cu liraglutid și metformin, asocierea de insulină detemir la liraglutid 1,8 mg și metformin a condus la o scădere a HbA_{1c} față de valoarea inițială de 0,54%, comparativ cu 0,20% în grupul de control cu liraglutid 1,8 mg și metformin. Pierderea în greutate a fost menținută. A fost observată o mică creștere a ratei de episoade hipoglicemice minore (0,23 față de 0,03 de evenimente per pacient-an).

În studiul clinic LEADER, (vezi subpunctul Evaluare cardiovasculară), 873 pacienți erau tratați la momentul inițial cu insulină premixată (cu sau fără ADO) și apoi timp de cel puțin 26 săptămâni. Valoarea medie a HbA_{1c} la momentul inițial a fost de 8,7% pentru liraglutid și placebo. La săptămâna 26, valoarea medie estimată în ceea ce privește modificarea HbA_{1c} a fost de -1,4% și -0,5% pentru liraglutid și, respectiv, placebo, cu o diferență de tratament estimată de -0,9 [-1,00; -0,70] ÎI 95%. Profilul de siguranță al liraglutid în asociere cu insulină premixată a fost, în general, comparabil cu cel observat în cazul placebo în asociere cu insulină premixată (vezi pct. 4.8).

Utilizare la pacienți 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 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 greutateii 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 liraglutidului 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} $\leq 6,5\%$ la 52 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 metformin, glimepiridă, metformin și rosiglitazonă sau SGLT2i ± metformin a dus la o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți care obțin un HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ la 26 săptămâni în comparație cu pacienții cărora li se administrează singuri aceste medicamente.

- Glicemia á jeun

Tratamentul cu liraglutid în monoterapie și în asociere cu unul sau două antidiabetice orale a determinat o reducere a glicemiei á jeun cu 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Această reducere a fost observată din primele două săptămâni de tratament.

- Glicemia postprandială

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

- Funcția celulelor beta

Studiile clinice efectuate cu liraglutid au evidențiat o îmbunătățire a funcției celulelor beta pe baza măsurătorilor, cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B) și raportul proinsulină/insulină. După 52 săptămâni de tratament cu liraglutid, la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=29) s-a demonstrat îmbunătățirea secreției de insulină atât în prima fază cât și în cea de-a doua fază.

- Greutatea corporală

Tratamentul cu liraglutid în asociere cu metformin, cu metformin și glimepiridă, cu metformin și rosiglitazonă, sau SGLT2i cu sau fără metformin, a fost asociat cu reducerea semnificativă a greutății corporale cu valori cuprinse între 0,86 kg și 2,62 kg comparativ cu placebo.

Reducerea mai importantă a greutății corporale s-a observat odată cu creșterea valorii inițiale a indicelui de masă corporală (IMC).

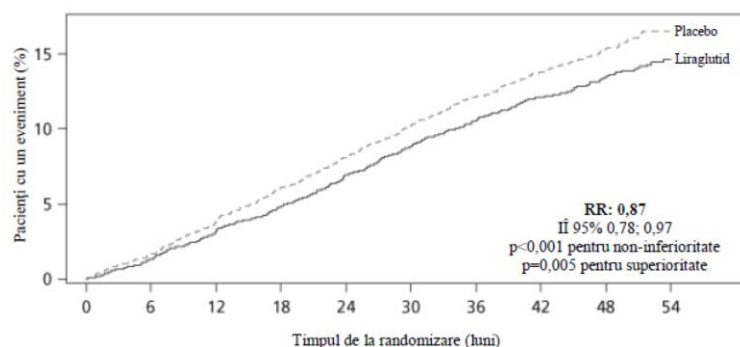
- Evaluare cardiovasculară

Analiza post-hoc a evenimentelor cardiovasculare majore (deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic, accident vascular cerebral) din toate studiile clinice faza 2 și 3 pe termen mediu și lung (de la 26 și până la 100 săptămâni), care au inclus 5 607 pacienți (3 651 expuși la liraglutid), nu a demonstrat o creștere a riscului cardiovascular (raport a incidenței de 0,75 (95% II 0,35; 1,63)) pentru liraglutid față de toți comparatorii.

Studiul clinic Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) a fost un studiu multicentric, controlat cu placebo, dublu orb. 9 340 pacienți au fost alocați în mod aleatoriu fie pentru tratamentul cu liraglutid (4 668), fie pentru a li se administra placebo (4 672), ambele în asociere cu tratamentul standard pentru HbA_{1c} și factori de risc cardiovascular (CV). Rezultatul principal și statusul vital la finalizarea studiului au putut fi evaluate în cazul a 99,7% și 99,6% dintre participanții randomizați pentru a li se administra liraglutid și, respectiv, placebo. Durata monitorizării a fost de minimum 3,5 ani până la maximum 5 ani. Populația de studiu a inclus pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n=4 329) 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 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat a fost de 12,8 ani.

Criteriul principal de apreciere a eficacității a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricăror evenimente cardiovasculare adverse majore (EACM): decesul de cauză CV, infarctul miocardic neletal sau accidentul vascular cerebral neletal. Liraglutid a fost superior în prevenirea EACM comparativ cu placebo (Figura 1). Valoarea estimată a raportului de risc a fost în mod constant sub 1 pentru toate cele 3 componente ale EACM.

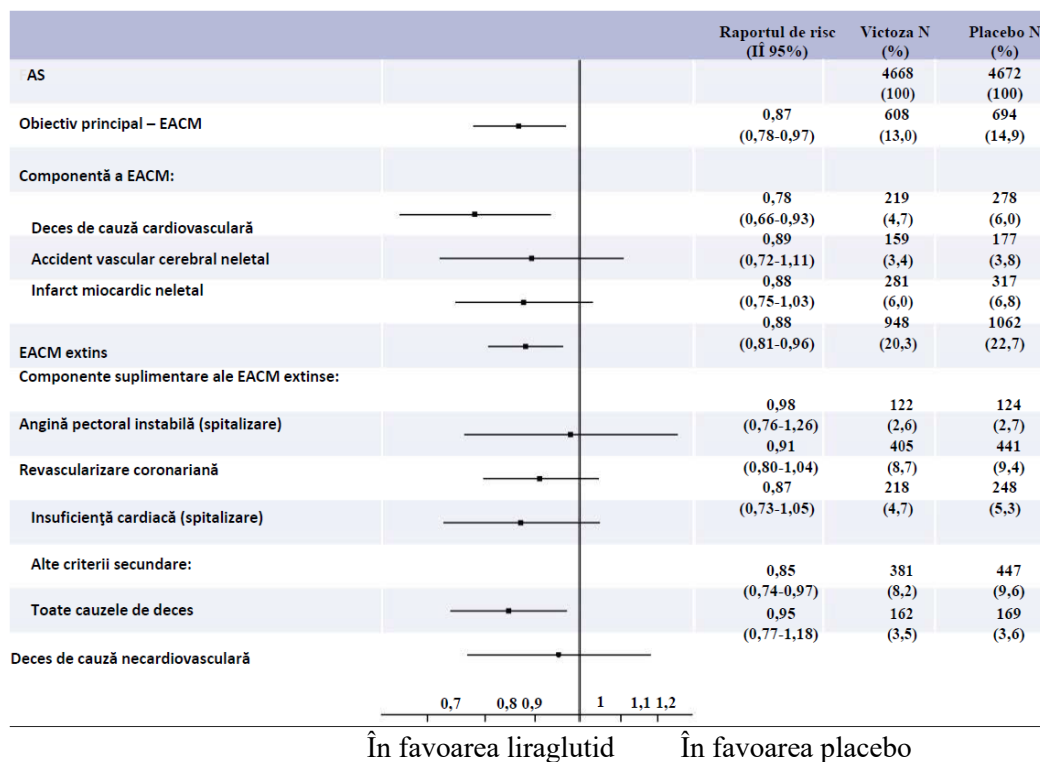
De asemenea, liraglutid a redus semnificativ riscul de EACM extins (EACM primar, angină pectorală instabilă necesitând spitalizare, revascularizare coronariană sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace) și alte criterii secundare de apreciere a eficacității (Figura 2).



	Pacienți cu risc									
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutid	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: set complet de analiză
(full analysis set)

Figura 1: Diagrama Kaplan Meier privind timpul până la primul EACM – populația FAS



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

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

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 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 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 liraglutidului (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 rău 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 liraglutidului (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 liraglutidului 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 greutateii 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 evenimente adverse grave la 235 pacienți (5,1%) care au utilizat liraglutid în timp ce 6 reacții evenimente grave 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 superioară comparativ cu lixisenatidă 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 greutateii corporale a fost observată la ambele brațe de tratament (-4,3 kg cu liraglutid față de -3,7 kg cu lixisenatidă). Evenimentele adverse gastro-intestinale au fost mai frecvent raportate în grupul de tratament cu liraglutid (43,6% față de 37,1%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutidului 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 kg). La o doză de liraglutid 1,8 mg, concentrația plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru (ASC_{τ/24}) a atins aproximativ 34 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 76 kg). Expunerea la liraglutid scade odată cu creșterea greutateii 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 liraglutidului 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 plasmaticice.

Metabolizare

În 24 ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid marcat radioactiv [³H] unor subiecți sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutid compus părinte. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori (≤ 9% și ≤ 5% din radioactivitatea plasmatică totală). Liraglutid este metabolizată 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 compus părinte 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 ani), vârsta nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutidului.

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 liraglutidului.

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 liraglutidului.

Obezitatea

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

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica liraglutidului 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/minut), 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 (CrCl 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, 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 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 de 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 șobolan 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 cărui 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

Hidrogenofosfat disodic dihidrat
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Fenol
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Amestecarea Liraglutid Cipla cu alte medicamente poate 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 frigider (2°C–8°C).
A se păstra stiloul injector (pen-ul) acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă de tip I) cu un piston cu dop (cauciuc bromobutilic) și asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, cu doze multiple.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml soluție cu o concentrație de 6 mg/ml, eliberând 30 doze a 0,6 mg, 15 doze a 1,2 mg sau 10 doze a 1,8 mg.

Mărimi de ambalaj de 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute într-o cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Liraglutid soluție injectabilă nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Liraglutid Cipla nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Liraglutid soluție injectabilă poate fi administrat folosind ace cu o lungime de cel mult 8 mm. Stiloul injector (pen-ul) este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau BD Ultra-Fine™.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301, 2018 Antwerp
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16340/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025