

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ejulir 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține liraglutid 6 mg. Un stilou injector preumplut conține liraglutid 18 mg în 3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (stilou injector preumplut).

Soluție limpede, incoloră, pH între 8,0 și 8,3; osmolalitate între 250 și 320 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Ejulir este indicat ca terapie adăugată la un regim alimentar hipocaloric și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală la pacienții adulți cu un Indice de Masă Corporală (IMC) de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezitate), sau
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$ (supraponderali) în prezența a cel puțin unei comorbidități legate de hiperponderabilitate, reprezentate de modificări ale controlul glicemic (pre-diabet sau diabet zaharat tip 2), hipertensiunea arterială, dislipidemia sau apneea obstructivă în somn.

Tratamentul cu Ejulir trebuie întrerupt după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0 mg/zi, dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 5% din greutatea corporală inițială.

Adolescenți (≥ 12 ani)

Ejulir poate fi folosit ca adjuvant la o alimentație sănătoasă și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală, la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu:

- obezitate (IMC corespunzător $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale)* și
- greutate corporală de peste 60 kg.

Tratamentul cu Ejulir trebuie întrerupt și reevaluat dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 4% din scorul IMC sau din scorul z IMC după 12 săptămâni de tratament cu o doză de 3,0 mg/zi sau cu doza maximă tolerată.

*Punctele limită ale Indicelui de Masă Corporală (IMC) pentru obezitate ale Grupului de Lucru Internațional Pentru Obezitate (GLIPO) în funcție de sex, la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 -18 ani (vezi tabelul 1), în conformitate cu designul studiului clinic 4180 (vezi pct. 5.1)

Tabelul 1 Punctele limită ale Indicelui de Masă Corporală (IMC) pentru obezitate ale Grupului de Lucru Internațional Pentru Obezitate (GLIPO) în funcție de sex, la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-18 ani

| Vârsta (ani) | Indice de Masă Corporală (IMC) corespunzător la 30 kg/m ² pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale. | |
|--------------|---|-------|
| | Bărbați | Femei |
| 12 | 26,02 | 26,67 |
| 12,5 | 26,43 | 27,24 |
| 13 | 26,84 | 27,76 |
| 13,5 | 27,25 | 28,20 |
| 14 | 27,63 | 28,57 |
| 14,5 | 27,98 | 28,87 |
| 15 | 28,30 | 29,11 |
| 15,5 | 28,60 | 29,29 |
| 16 | 28,88 | 29,43 |
| 16,5 | 29,14 | 29,56 |
| 17 | 29,41 | 29,69 |
| 17,5 | 29,70 | 29,84 |
| 18 | 30,00 | 30,00 |

Copii (6 până la <12 ani)

Ejulir este indicat ca adjuvant la o alimentație sănătoasă și o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală, la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani cu:

- obezitate (IMC \geq percentila 95)* și
- greutate corporală \geq 45 kg

Tratamentul cu Ejulir trebuie întrerupt și reevaluat dacă pacienții nu prezintă o scădere de cel puțin 4% din IMC sau scorul z al IMC după 12 săptămâni cu doza de 3,0 mg/zi sau doza maximă tolerată.

*Puncte limită CDC pentru IMC pentru obezitate (\geq percentila 95) în funcție de sex, între 6 și <12 ani (vezi tabelul 2), în conformitate cu designul studiului 4392 (vezi pct. 5.1).

Tabelul 2 Puncte limită pentru IMC (Greutate în kg/Înălțime în m²) pentru obezitate (\geq percentila 95) în funcție de sex pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani

| Vârsta (ani) | Obezitate IMC \geq percentila 95 | |
|--------------|------------------------------------|-------|
| | Bărbați | Femei |
| 6 | 18,41 | 18,84 |
| 6,5 | 18,76 | 19,23 |
| 7 | 19,15 | 19,68 |
| 7,5 | 19,59 | 20,17 |
| 8 | 20,07 | 20,70 |
| 8,5 | 20,57 | 21,25 |
| 9 | 21,09 | 21,82 |
| 9,5 | 21,62 | 22,40 |
| 10 | 22,15 | 22,98 |
| 10,5 | 22,69 | 23,57 |
| 11 | 23,21 | 24,14 |
| 11,5 | 23,73 | 24,71 |

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială este de 0,6 mg o dată pe zi. Doza trebuie crescută la 3,0 mg o dată pe zi în trepte de 0,6 mg, cu intervale de cel puțin o săptămână între creșteri, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală (vezi tabelul 3). În cazul în care creșterea la doza următoare nu este tolerată timp de două săptămâni consecutive, luați în considerare întreruperea tratamentului. O doză zilnică mai mare de 3,0 mg nu este recomandată.

Tabelul 3 Program de creștere treptată a dozelor

| | Doză | Săptămâni |
|--|---------------|------------------|
| Creșterea dozelor 4 săptămâni | 0,6 mg | 1 |
| | 1,2 mg | 1 |
| | 1,8 mg | 1 |
| | 2,4 mg | 1 |
| Doză de întreținere | 3,0 mg | |

Adolescenți (≥ 12 ani)

Pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, trebuie aplicat un program de creștere a dozei similar cu cel pentru adulți (vezi tabelul 2). Doza trebuie crescută până la 3,0 mg (doza de întreținere) sau până la atingerea dozei maxime tolerate. Nu sunt recomandate doze zilnice mai mari de 3,0 mg.

Copii (6 până la < 12 ani)

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, trebuie aplicată o schemă de creștere treptată a dozei similară cu cea utilizată în cazul adulților (vezi tabelul 3). Doza trebuie crescută până la atingerea a 3,0 mg (doza de întreținere) sau a dozei maxime tolerate. Nu se recomandă administrarea de doze zilnice mai mari de 3,0 mg. Tratamentul cu liraglutid la copii trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea obezității la copii.

Doze omise

Dacă o doză este omisă în termen de 12 ore față de ora obișnuită de administrare, pacientul trebuie să administreze doza cât mai curând posibil. Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă, ci să reia schema de tratament cu o administrare pe zi, cu următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă și nu creșteți doza pentru a compensa doza omisă.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Ejulir nu trebuie utilizat în asociere cu un alt agonist al receptorului GLP-1.

La inițierea tratamentului cu Ejulir, trebuie luată în considerare scăderea dozei de insulină sau de medicamente care stimulează secreția de insulină administrate concomitent (cum ar fi sulfoniluree) pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de insulină sau de secretagogi insulinici (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani este limitată și utilizarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/minut) nu este necesară ajustarea dozei. Ejulir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance de creatinină < 30 ml/minut), incluzând pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este recomandată ajustarea dozei. Ejulir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se va utiliza cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenți și copii cu vârsta de 6 și peste 6 ani. Siguranța și eficacitatea Ejulir la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Ejulir se administrează numai subcutanat. Nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ejulir se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de mese. Trebuie injectat la nivelul abdomenului, coapsei sau în partea superioară a brațului. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este preferabil ca Ejulir să fie injectat aproximativ în același moment al zilei, după ce a fost ales cel mai convenabil moment al zilei. Locurile de injectare trebuie alternate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul depunerilor amiloide la locul injectării (vezi pct. 4.8).

Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la liraglutid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

S-au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agoniști ai receptorilor GLP-1 sub anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

Grupe speciale de pacienți

Siguranța și eficacitatea liraglutid pentru scădere ponderală nu au fost stabilite la pacienții:

- cu vârsta de 75 ani sau peste,
- care urmează un tratament cu alte medicamente pentru scădere ponderală,
- cu obezitate secundară unei afecțiuni endocrinologice, tulburărilor de alimentație sau tratamentului cu medicamente care pot determina creștere ponderală,
- cu insuficiență renală severă,

- cu insuficiență hepatică severă.

Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Liraglutid nu a fost investigat pentru scădere ponderală la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și, prin urmare, se va utiliza cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree.

Pancreatită

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată.

Litiază biliară și colecistită

În studiile clinice cu privire la scăderea ponderală, o frecvență mai mare a litiazei biliare și colecistitei a fost observată la pacienții tratați cu liraglutid față de pacienții la care s-a administrat placebo. Faptul că scăderea ponderală semnificativă poate crește riscul de litiază biliară și, astfel, de colecistită, explică numai parțial frecvența crescută a acestor afecțiuni, asociată cu administrarea de liraglutid. Pentru litiază biliară și colecistită pot fi necesare spitalizare și colecistectomie. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice litiazei biliare și colecistitei.

Boala tiroidiană

În studiile clinice efectuate pentru diabetul tip 2, au fost raportate reacții adverse tiroidiene, cum este gușa, în mod particular la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. Prin urmare, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli tiroidiene.

Frecvența cardiacă

S-a observat o creștere a frecvenței cardiace la pacienții la care se administrează liraglutid în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Frecvența cardiacă trebuie monitorizată la intervale regulate, în conformitate cu practica clinică uzuală. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la simptomele cauzate de creșterea frecvenței cardiace (palpitații sau senzație de bătăi accelerate în repaus). Pentru pacienții care prezintă o creștere susținută, relevantă clinic, a frecvenței cardiace de repaus, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Deshidratare

La pacienții tratați cu agoniști ai receptorului GLP-1 au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutid trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita pierderea lichidiană.

Hipoglicemia la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează liraglutid în asociere cu insulină și/sau sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de insulină și/sau sulfoniluree.

Copii și adolescenți

Au fost raportate episoade de hipoglicemie clinic semnificative la adolescenții (≥ 12 ani) tratați cu liraglutid. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice ale hipoglicemiei și măsurile necesare.

Hiperglicemia la pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină

La pacienții cu diabet zaharat, Ejulir nu trebuie utilizat ca substitut pentru insulină. Ketoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți după întreruperea rapidă sau reducerea dozei de insulină (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic acest medicament „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 (CYP) și de legare de proteinele plasmatic.

Ușoara încetinire a golirii gastrice datorată liraglutid 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.

S-au efectuat studii privind interacțiunile cu liraglutid 1,8 mg. Efectul asupra ratei de golire gastrică a fost echivalent între doza de 1,8 mg și cea de 3,0 mg liraglutid (paracetamol ASC_{0-300 min}). Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina și alte medicamente cumarinice

Nu a fost efectuat un studiu de interacțiune. O interacțiune clinică relevantă cu substanțe active cu solubilitate mică sau cu indice terapeutic îngust, cum este warfarina, nu poate fi exclusă. După inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici, se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutid nu a modificat expunerea totală de paracetamol după o doză unică de 1000 mg. C_{max} de paracetamol a scăzut cu 31%, iar t_{max} mediu a fost întârziat cu până la 15 minute. Nu este necesară ajustarea dozei la utilizarea concomitentă a paracetamolului.

Atorvastatină

După administrarea dozei unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la atorvastatină 40 mg. Prin urmare, 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} mediu a fost întârziat între 1 h și 3 h.

Griseofulvină

După administrarea dozei 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} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și a altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxină

Administrarea dozei 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 fost întârziat de la 1 h la 1,5 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină.

Lisinopril

Administrarea dozei 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 h la 8 h. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea dozei 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 h pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. Prin urmare, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi afectat la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea liraglutid la femeile gravide sunt limitate. 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. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne 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 liraglutid și a metaboliților cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidențiat o scădere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de experiență, Ejulir nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În afară de o ușoară descreștere a numărului de nidații viabile, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Ejulir nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară amețeli, mai ales, în primele 3 luni de tratament cu Ejulir. Dacă apar amețeli, conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie să fie exercitată cu precauție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Ejulir a fost evaluat din punct de vedere al siguranței în 5 studii dublu-orb, placebo, controlate care au înrolat 5813 pacienți adulți cu exces ponderal sau obezitate cu cel puțin o co-morbiditate legată de greutate. În general, reacțiile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Ejulir (67,9%) (vezi mai jos pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse raportate la adulți. Reacțiile adverse asociate sunt prezentate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la adulți

| Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare |
|--|--|---|--|----------------------|----------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | Reacții anafilactice | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Hipoglicemie* | Deshidratare | | |
| Tulburări psihice | | Insomnie** | | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Amețeală Disgeuzie | | | |
| Tulburări cardiace | | | Tahicardie | | |
| Tulburări gastrointestinale | Greață Vărsături Diaree Constipație | Xerostomie Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Durere în abdomenul superior Flatulență Eructații Distensie abdominală | Pancreatită*** Evacuare gastrică întârziată**** | | Ocluzie intestinală† |
| Tulburări hepatobiliare | | Litiază biliară*** | Colecistită*** | | |

| | | | | | |
|--|--|--|-----------------------|--|---------------------|
| Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat | | Erupție cutanată | Urticarie | | Amiloidoză cutanată |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | | Insuficiență renală acută Afectarea funcției renale | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | Reacții adverse la nivelul locului de injectare Astenie Oboseală | Stare generală de rău | | |
| Investigații diagnostice | | Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei | | | |

*Hipoglicemia (pe baza simptomelor raportate de pacienți și neconfirmate prin determinarea glicemiei), raportată la pacienții fără diabet zaharat tip 2 tratați cu Ejulir, în asociere cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Pentru mai multe informații, vezi mai jos pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

**Insomnia a fost observată în special în primele 3 luni de tratament.

***Vezi pct. 4.4.

****Din studiile clinice controlate, de fază 2, 3a și 3b.

†RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemia la pacienți fără diabet zaharat de tip 2

În studiile clinice la pacienții supraponderali sau obezi fără diabet zaharat tip 2 tratați cu liraglutid în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice, nu au fost raportate evenimente de hipoglicemie severă (care să necesite asistența unei alte persoane). Simptomele de evenimente hipoglicemice au fost raportate de 1,6% dintre pacienții tratați cu liraglutid și la 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo; cu toate acestea, aceste evenimente nu au fost confirmate prin determinări ale glicemiei. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară.

Hipoglicemia la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Într-un studiu clinic la pacienți supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu liraglutid în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice, hipoglicemia severă (care să necesite asistența unei alte persoane) a fost raportată de 0,7% dintre pacienții tratați cu liraglutid și numai la pacienții tratați concomitent cu sulfoniluree. De asemenea, la acești pacienți hipoglicemia simptomatică documentată a fost raportată de 43,6% dintre pacienții tratați cu liraglutid și la 27,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Printre pacienții care nu sunt tratați concomitent cu sulfoniluree, 15,7% dintre pacienții tratați cu liraglutid și 7,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate (definite ca glucoză plasmatică $\leq 3,9$ mmol/l însoțită de simptome).

Hipoglicemia la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină

Într-un studiu clinic la pacienți supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2, tratați cu insulină și liraglutid 3,0 mg/zi, în asociere cu regim alimentar și exerciții fizice și până la 2 medicamente antidiabetice orale, hipoglicemia severă (care să necesite asistența unei alte persoane) a fost raportată de 1,5% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi. În acest studiu, hipoglicemia simptomatică

documentată (definită ca glicemie $\leq 3,9$ mmol/l însoțită de simptome) a fost raportată de 47,2% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi și de 51,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Printre pacienții care sunt tratați concomitent cu sulfoniluree, 60,9% dintre pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg/zi și 60,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate.

Reacții adverse gastrointestinale

Cele mai multe episoade de evenimente gastro-intestinale au fost ușoare până la moderate, tranzitorii și majoritatea nu au dus la întreruperea tratamentului. Reacțiile au apărut de obicei în timpul primelor săptămâni de tratament și s-au diminuat în câteva zile sau săptămâni de tratament continuu.

Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

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

Insuficiență renală acută

La pacienții tratați cu agoniști de receptor GLP-1 au fost raportate cazuri cu insuficiență renală acută. Majoritatea evenimentelor raportate au apărut la pacienți care au manifestat greață, vărsături sau diaree care au condus la hipovolemie (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice

Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edeme au fost raportate la utilizarea după punerea pe piață a liraglutid. Reacțiile anafilactice pot pune viața în pericol. Dacă o reacție anafilactică este suspectată, administrarea de liraglutid trebuie oprită și tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse la locul de injectare

La pacienții tratați cu liraglutide au fost raportate reacții la locul de injectare. De obicei, aceste reacții au fost ușoare și tranzitorii și majoritatea au dispărut în timpul tratamentului.

Tahicardie

În studiile clinice, tahicardia a fost raportată la 0,6% dintre pacienții tratați cu liraglutid și la 0,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară sau moderată. Evenimentele au fost izolate și în cea mai mare parte au fost rezolvate pe parcursul tratamentului cu liraglutid.

Amiloidoză cutanată

Amiloidoza cutanată poate apărea la locul de injectare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți cu obezitate, cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani, 125 de pacienți au fost tratați cu liraglutide timp de 56 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenții cu obezitate au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Vărsăturile au apărut cu o frecvență de 2 ori mai mare la pacienții adolescenți comparativ cu pacienții adulți.

Procentul pacienților care au raportat cel puțin un episod de hipoglicemie clinic semnificativă a fost mai mare cu liraglutid (1,6%) comparativ cu placebo (0,8%). Nu au apărut episoade hipoglicemice severe în studiu.

Într-un studiu clinic efectuat la copii cu obezitate, cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani (studiul clinic 4392), 56 de pacienți au fost tratați cu liraglutid timp de 56 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copiii cu obezitate au fost comparabile cu cele observate la populația de adolescenți și adulți.

Copiii au raportat mai multe evenimente gastrointestinale atât în grupul cu liraglutid, cât și în cel cu placebo, comparativ cu adolescenții și adulții, cu o creștere de 2 ori a incidenței vărsăturilor observată la copii comparativ cu adolescenții.

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 în urma utilizării după punerea pe piață a liraglutid au fost raportate supradoze de până la 72 mg (de 24 de ori doza de recomandată pentru scădere ponderală). Evenimentele raportate au inclus greață severă, vărsături severe și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie să stea sub observație pentru monitorizarea semnelor clinice de deshidratare și a glicemiei.

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 al peptidei 1 umane acilate asemănătoare glucagonului (GLP-1), cu structură de aminoacizi identică în proporție de 97% cu GLP-1 endogen uman. Liraglutid se leagă și activează receptorul GLP-1 (GLP-1R).

GLP-1 este un reglator fiziologic al apetitului și al ingestiei de alimente, dar mecanismul de acțiune exact nu este foarte clar. În studiile la animale, administrarea periferică de liraglutid a condus la absorbția în anumite regiuni cerebrale implicate în reglarea apetitului, unde liraglutid, prin activarea specifică a GLP-1R, a crescut semnalele cheie de sațietate și a scăzut semnalele cheie de foame, conducând astfel la scăderea greutatei corporale.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați în locuri specifice la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și al rinichilor. Pe modelele de ateroscleroză la șoarece, liraglutid a împiedicat progresia plăcii la nivelul aortei și a redus inflamația la nivelul acesteia. În plus, liraglutid a avut un efect benefic asupra lipidelor plasmatiche. Liraglutid nu a redus dimensiunea plăcii în cazul celor deja existente.

Efecte farmacodinamice

Liraglutid scade greutatea corporală la om, în principal prin pierderea de grăsime cu o scădere relativă a grăsimii viscerale mai mare decât pierderea de grăsime subcutanată. Liraglutid reglează apetitul prin creșterea senzației de plenitudine și sațietate, scăzând în același timp senzația de foame și consumul prospectiv de alimente, determinând astfel un aport alimentar redus. Liraglutid nu crește consumul de energie, comparativ cu placebo.

Liraglutid stimulează secreția de insulină și scade secreția de glucagon într-un mod dependent de valorile glicemiei, determinând astfel scăderea valorilor glicemiei *à jeun* și post-prandiale. Efectul de scădere a glucozei este mai pronunțat la pacienții cu prediabet și diabet zaharat, comparativ cu pacienții cu valori normale ale glicemiei. Studiile clinice au sugerat că liraglutid îmbunătățește și susține funcția celulelor beta, conform HOMA-B și raportul proinsulină/insulină.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța liraglutid pentru scădere ponderală, împreună cu aportul caloric redus și activitate fizică crescută au fost studiate în patru studii clinice de fază 3, randomizate, dublu-orb, placebo controlate, care au inclus în total 5358 de pacienți adulți.

- **Studiul 1 (SCALE obezitate și prediabet - 1839):** A fost stratificat un total de 3731 de pacienți obezi ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderali ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) cu dislipidemie și/sau hipertensiune arterială, în funcție de status-ul prediabet la screening și IMC la momentul inițial ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sau $< 30 \text{ kg/m}^2$). Toți cei 3731 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 56 săptămâni de tratament și 2254 pacienți cu prediabet la screening au fost randomizați pentru a li se administra tratament timp de 160 săptămâni. Ambele perioade de tratament au fost urmate de o perioadă de urmărire, de observație, de 12 săptămâni în care nu s-au administrat tratament/placebo. Intervenția asupra stilului de viață sub forma unui regim alimentar cu aport caloric redus și consiliere privind exercițiile fizice a constituit terapia de bază pentru toți pacienții. Partea de 56 săptămâni din studiul 1 a evaluat reducerea masei corporale la toți cei 3731 pacienți randomizați (2590 pacienți au finalizat studiul). Partea de 160 săptămâni din studiul 1 a evaluat timpul până la debutul diabetului zaharat de tip II la cei 2254 pacienți randomizați cu prediabet (1128 pacienți au finalizat studiul).
- **Studiul 2 (SCALE diabet - 1922):** Un studiu randomizat de 56 de săptămâni care a evaluat scăderea ponderală la 846 de pacienții obezi și supraponderali (628 au finalizat studiul), cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat (HbA_{1c} cu valori cuprinse între 7 și 10%). Tratamentul de fond la începutul studiului a fost fie numai prin regim alimentar și exercițiul fizic, fie metformină, sulfoniluree sau glitazonă administrate în monoterapie sau orice combinație a celor de mai sus.
- **Studiul 3 (SCALE apnee în somn - 3970):** Un studiu randomizat de 32 de săptămâni care a evaluat severitatea apneei în somn și scăderea ponderală la 359 de pacienții obezi (276 au finalizat studiul), cu apnee obstructivă de somn moderată sau severă.
- **Studiul 4 (SCALE întreprinere - 1923):** Un studiu randomizat de 56 săptămâni care a evaluat menținerea greutății și scăderea ponderală la 422 pacienții obezi și supraponderali (305 au finalizat studiul) cu hipertensiune arterială sau dislipidemie după o scădere ponderală anterioară de $\geq 5\%$ indusă de un regim alimentar hipocaloric.

Greutatea corporală

În urma tratamentului cu liraglutid s-a obținut o scădere ponderală mai mare comparativ cu placebo, la pacienții obezi/supraponderali în toate grupurile studiate. În cadrul populației studiate, mai mulți pacienți în tratament cu liraglutid au realizat o scădere în greutate cu $\geq 5\%$ și $> 10\%$ comparativ cu placebo (tabelele 5-7). În partea de 160 săptămâni din studiul 1, scăderea în greutate a apărut mai ales în primul an și s-a menținut în cele 160 de săptămâni. În studiul 4, mai mulți pacienți și-au menținut scăderea ponderală realizată înainte de începerea tratamentului cu liraglutid comparativ cu placebo (81,4%, respectiv 48,9%). Date specifice cu privire la scăderea ponderală, pacienții care au răspuns, evoluția în timp și distribuția cumulativă a modificărilor ponderale (%) din studiile 1-4 sunt prezentate în tabelele 5-9 și figurile 1, 2 și 3.

Scăderea ponderală după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (3,0 mg)

Pacienții cu răspuns precoce au fost definiți ca pacienți care au atins o scădere ponderală $\geq 5\%$ după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (4 săptămâni cu creșterea dozei și 12 săptămâni cu doza de tratament). În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, 67,5% au realizat o scădere ponderală de $\geq 5\%$ după 12 săptămâni. În studiul 2, 50,4% au realizat o scădere ponderală de $\geq 5\%$ după 12 săptămâni. Prin continuarea tratamentului cu liraglutid, 86,2% dintre acești pacienți cu răspuns precoce se estimează că vor obține o scădere ponderală de $\geq 5\%$ și 51% se estimează că vor obține o scădere ponderală de $\geq 10\%$ după 1 an de tratament. Scăderea medie în greutate estimată la pacienții cu răspuns precoce care au finalizat 1 an de tratament este de 11,2% din masa corporală inițială (9,7% pentru bărbați și 11,6% pentru femei). În cazul pacienților care au obținut o scădere ponderală $< 5\%$ după 12 săptămâni de administrare a dozei de tratament de liraglutid, proporția pacienților care nu au atins o scădere ponderală $\geq 10\%$ după 1 an este de 93,4%.

Controlul glicemiei

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătățit în mod semnificativ parametrii glicemici în rândul subpopulațiilor cu glicemie normală, prediabet și diabet zaharat de tip 2. În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, mai puțini pacienți tratați cu liraglutid au dezvoltat diabet zaharat de tip 2, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,2% comparativ cu 1,1%). Mai mulți pacienți cu prediabet la momentul inițial au inversat progresia afecțiunii, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (69,2% comparativ cu 32,7%). În partea de 160 săptămâni din studiul 1, criteriul de evaluare final principal a fost proporția de pacienți care au prezentat debutul diabetului zaharat de tip 2, evaluat ca timp până la debut. În săptămâna 160, în timp ce se aflau sub tratament, 3% tratați cu Ejulir și 11% tratați cu placebo au fost diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Timpul estimat până la debutul diabetului zaharat de tip 2 pentru pacienții tratați cu liraglutid 3,0 mg a fost de 2,7 ori mai lung (cu un interval de încredere de 95% [1,9, 3,9]) și riscul relativ de apariție a diabetului zaharat de tip 2 a fost de 0,2 pentru liraglutid comparativ cu placebo.

Factori de risc cardiometabolic

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătățit în mod semnificativ tensiunea arterială sistolică și circumferința taliei, comparativ cu placebo (tabelele 5, 6 și 7).

Indicele apnee-hipopnee (IAH)

Tratamentul cu liraglutid a redus semnificativ severitatea apneei obstructive în somn, conform evaluării modificărilor față de valoarea inițială a IAH, comparativ cu placebo (tabelul 8).

Tabelul 5 Studiul 1: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 56

| | Liraglutid (N=2437) | Placebo (N=1225) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|--|------------------------|------------------|-------------------------------------|
| Greutatea corporală | | | |
| Inițial, kg (DS) | 106,3 (21,2) | 106,3 (21,7) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | -8,0 | -2,6 | -5,4** (-5,8; -5,0) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (ÎI 95%) | -8,4 | -2,8 | -5,6** (-6,0; -5,1) |
| Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a greutății corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 63,5 | 26,6 | 4,8** (4,1; 5,6) |

| | | | | | |
|--|---------|------------|---------|------------|------------------------|
| Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutatei corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 32,8 | | 10,1 | | 4,3** (3,5; 5,3) |
| Glicemia și factori de risc cardiometabolic | Inițial | Modificare | Inițial | Modificare | |
| HbA _{1c} , % | 5,6 | -0,3 | 5,6 | -0,1 | -0,23** (-0,25; -0,21) |
| FPG, mmol/L | 5,3 | -0,4 | 5,3 | -0,01 | -0,38** (-0,42; -0,35) |
| Tensiune arterială sistolică, mmHg | 123,0 | -4,3 | 123,3 | -1,5 | -2,8** (-3,6; -2,1) |
| Tensiune arterială diastolică, mmHg | 78,7 | -2,7 | 78,9 | -1,8 | -0,9* (-1,4; -0,4) |
| Circumferința taliei, cm | 115,0 | -8,2 | 114,5 | -4,0 | -4,2** (-4,7; -3,7) |

Set complet de analiză. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut ≥ 5 / >10 % greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * p<0,05. ** p<0,0001. ÎI=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviația standard.

Tabelul 6 Studiul 1: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 160

| Greutatea corporală | Liraglutid (N=1472) | Placebo (N=738) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|---|---------------------|-----------------|----------------------------------|
| Inițial, kg (DS) | 107,6 (21,6) | 108,0 (21,8) | |
| Modificare medie în săptămâna 160, % (ÎI 95%) | -6,2 | -1,8 | -4,3** (-4,9; -3,7) |
| Modificare medie în săptămâna 160, kg (ÎI 95%) | -6,5 | -2,0 | -4,6** (-5,3; -3,9) |
| Proporția pacienților cu pierdere ≥ 5 % a greutatei corporale în săptămâna 160, % (ÎI 95%) | 49,6 | 23,4 | 3,2** (2,6; 3,9) |
| Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutatei corporale în săptămâna 160, % (ÎI 95%) | 24,4 | 9,5 | 3,1** (2,3; 4,1) |

| Glicemia și factori de risc cardiometabolic | Inițial | Modificare | Inițial | Modificare | |
|---|---------|------------|---------|------------|------------------------|
| HbA _{1c} , % | 5,8 | -0,4 | 5,7 | -0,1 | -0,21** (-0,24; -0,18) |
| FPG, mmol/L | 5,5 | -0,4 | 5,5 | 0,04 | -0,4** (-0,5; -0,4) |
| Tensiunea arterială sistolică, mmHg | 124,8 | -3,2 | 125,0 | -0,4 | -2,8** (-3,8; -1,8) |
| Tensiunea arterială diastolică, mmHg | 79,4 | -2,4 | 79,8 | -1,7 | -0,6 (-1,3; 0,1) |
| Circumferința talie, cm | 116,6 | -6,9 | 116,7 | -3,4 | -3,5** (-4,2; -2,8) |

Set complet de analiză. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 160 sunt valori medii estimate, iar comparațiile între tratamente în săptămâna 160 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut ≥ 5 / >10 % greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind

ultima observație raportată.** p<0,0001. ÎÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia à jeun.
DS=deviația standard.

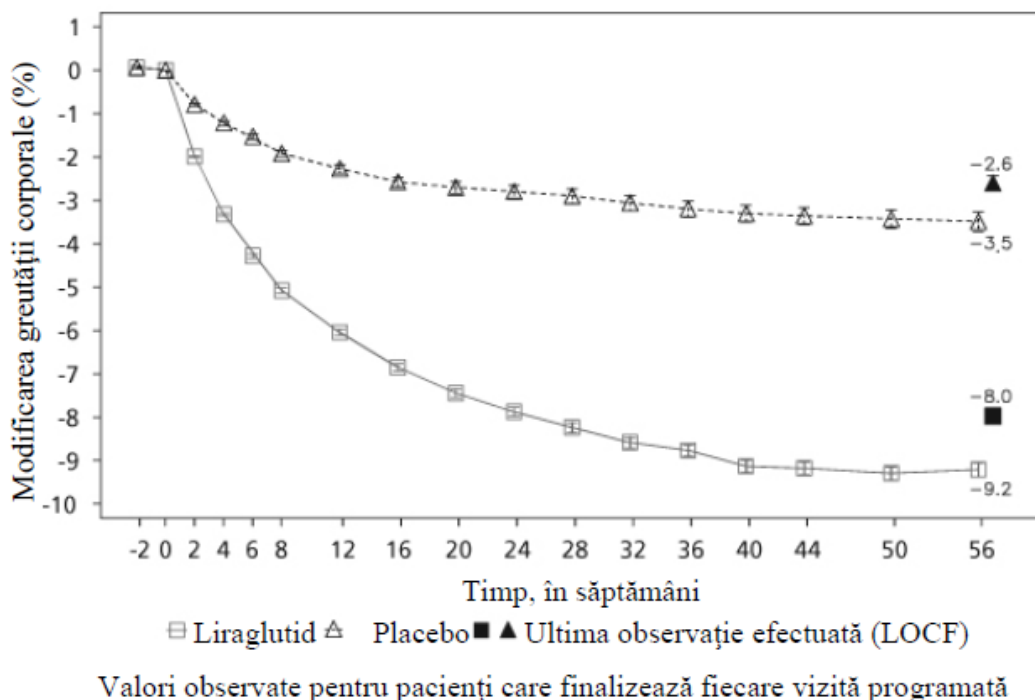


Figura 1 Modificarea greutății corporale (%) față de valoarea inițială, în funcție de timp, în studiul 1 (0-56 săptămâni)

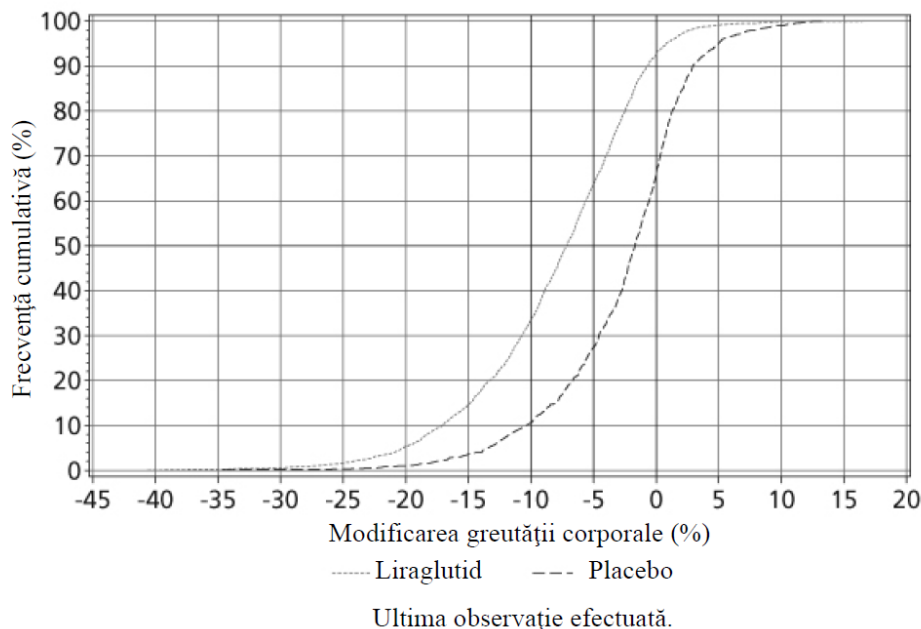


Figura 2 Distribuția cumulativă asupra modificărilor în greutate (%) după 56 de săptămâni de tratament în studiul 1

Tabelul 7 Studiul 2: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală, glicemia și parametrii cardiometabolici în săptămâna 56

| Liraglutid (N=412) | Placebo (N=211) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|--------------------|-----------------|----------------------------------|
|--------------------|-----------------|----------------------------------|

| Greutatea corporală | | | | | |
|--|--------------|------------|--------------|------------|---------------------|
| Inițial, kg (DS) | 105,6 (21,9) | | 106,7 (21,2) | | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | -5,9 | | -2,0 | | -4,0** (-4,8; -3,1) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (ÎI 95%) | -6,2 | | -2,2 | | -4,1** (-5,0; -3,1) |
| Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a greutății corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 49,8 | | 13,5 | | 6,4** (4,1; 10,0) |
| Proporția pacienților cu pierdere $> 10\%$ a greutății corporale în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 22,9 | | 4,2 | | 6,8** (3,4; 13,8) |
| Glicemia și factori de risc cardiometabolic | | | | | |
| | Inițial | Modificare | Inițial | Modificare | |
| HbA _{1c} , % | 7,9 | -1,3 | 7,9 | -0,4 | -0,9** (-1,1; -0,8) |
| FPG, (mmol/l) | 8,8 | -1,9 | 8,6 | -0,1 | -1,8** (-2,1; -1,4) |
| Tensiunea arterială sistolică, mm Hg | 128,9 | -3,0 | 129,2 | -0,4 | -2,6* (-4,6; -0,6) |
| Tensiunea arterială diastolică, mm Hg | 79,0 | -1,0 | 79,3 | -0,6 | -0,4 (-1,7; 1,0) |
| Circumferință talie, cm | 118,1 | -6,0 | 117,3 | -2,8 | -3,2** (-4,2; -2,2) |

Set complet de analiză. Pentru greutatea corporală, HbA_{1c}, FPG, tensiunea arterială și circumferința taliei, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ / $> 10\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. ÎI=interval de încredere. FPG=Glicemia à jeun. DS=deviația standard.

Tabelul 8 Studiul 3: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală și indicele apnee-hipopnee în săptămâna 32

| | Liraglutid (N=180) | Placebo (N=179) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|--|---------------------------|------------------------|---|
| Greutatea corporală | | | |
| Inițial, kg (DS) | 116,5 (23,0) | 118,7 (25,4) | - |
| Modificare medie în săptămâna 32, % (ÎI 95%) | -5,7 | -1,6 | -4,2** (-5,2; -3,1) |
| Modificare medie în săptămâna 32, kg (ÎI 95%) | -6,8 | -1,8 | -4,9** (-6,2; -3,7) |
| Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a greutății corporale în săptămâna 32, % (ÎI 95%) | 46,4 | 18,1 | 3,9** (2,4; 6,4) |

| | | | | | |
|--|---------|------------|---------|------------|---------------------|
| Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutateii corporale în săptămâna 32, % (Î 95%) | 22,4 | | 1,5 | | 19,0** (5,7; 63,1) |
| | Inițial | Modificare | Inițial | Modificare | |
| Indicele apnee-hipopnee, evenimente/oră | 49,0 | -12,2 | 49,3 | -6,1 | -6,1* (-11,0; -1,2) |

Set complet de analiză. Valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 32 sunt valori medii estimate iar comparațiile între tratamente în săptămâna 32 sunt diferențele estimate între tratamente (Î 95%). Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut ≥ 5 / $>10\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. Î=interval de încredere. DS=deviația standard.

Tabelul 9 Studiul 4: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală în săptămâna 56

| | Liaglutid (N=207) | Placebo (N=206) | Liaglutid comparativ cu placebo |
|--|-------------------|-----------------|---------------------------------|
| Inițial, kg (DS) | 100,7 (20,8) | 98,9 (21,2) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (Î 95%) | -6,3 | -0,2 | -6,1** (-7,5; -4,6) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (Î 95%) | -6,0 | -0,2 | -5,9** (-7,3; -4,4) |
| Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a greutateii corporale în săptămâna 56, % (Î 95%) | 50,7 | 21,3 | 3,8** (2,4; 6,0) |
| Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutateii corporale în săptămâna 56, % (Î 95%) | 27,4 | 6,8 | 5,1** (2,7; 9,7) |

Set complet de analiză. Valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate, iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut ≥ 5 / $>10\%$ greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul inițial au fost imputate folosind ultima observație raportată. ** $p < 0,0001$. Î=intervale de încredere. DS=deviația standard.

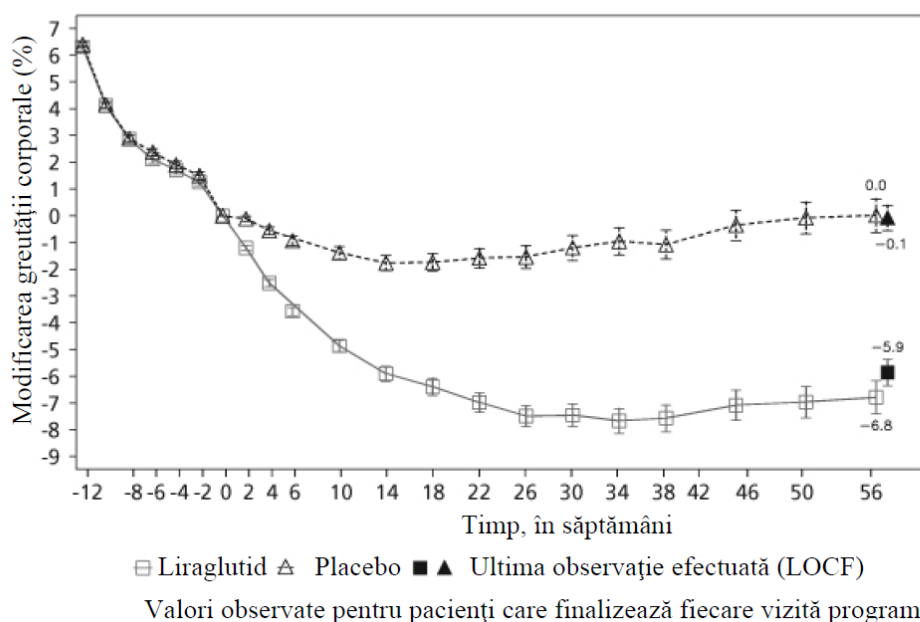


Figura 3 Modificarea greutății corporale (%) față de randomizare (săptămâna 0), în funcție de timp, în studiul 4

Înainte de săptămâna 0, pacienții au fost tratați numai prin regim alimentar hipocaloric și exerciții fizice. În săptămâna 0, pacienții au fost randomizați pentru a utiliza liraglutid sau placebo.

Imunogenitate

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În studiile clinice, 2,5% dintre pacienții tratați cu liraglutid au dezvoltat anticorpi anti-liraglutid. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacității de liraglutid.

Evaluare cardiovasculară

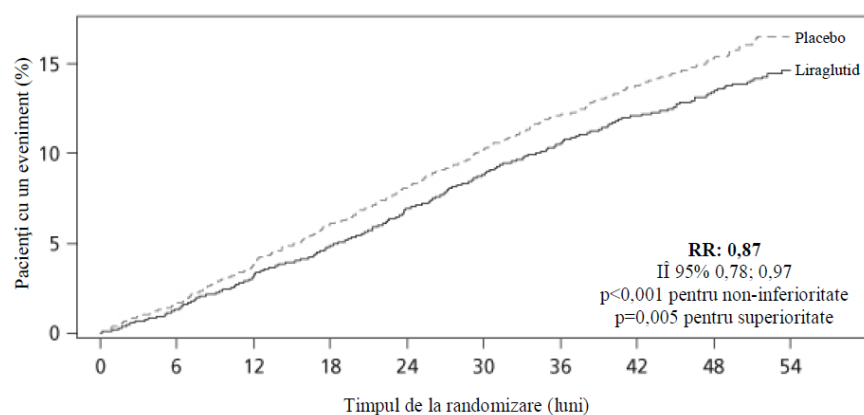
Evenimente adverse cardiovasculare importante (MACE) au fost adjudecate de către un grup independent extern de experți și definite ca infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal și deces de cauză cardiovasculară. În toate studiile clinice pe termen lung cu liraglutid, au existat 6 MACE pentru pacienții tratați cu liraglutid și 10 MACE pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ și ÎÎ 95% este 0,33 [0,12; 0,90] pentru liraglutid versus placebo. O creștere medie a frecvenței cardiace de la valoarea inițială de 2,5 bătăi pe minut (variind în studii între 1,6 și 3,6 bătăi pe minut), a fost observată cu liraglutid în studiile clinice de fază 3. Frecvența cardiacă a atins punctul maxim după aproximativ 6 săptămâni. Impactul clinic pe termen lung a acestei creșteri medii a frecvenței cardiace nu a fost stabilit. Modificarea frecvenței cardiace a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu liraglutid (vezi pct. 4.4).

Studiul clinic *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results* (LEADER) a înrolat 9340 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat. Marea majoritate a acestora aveau boală cardiovasculară existentă. Pacienții au fost alocați în mod aleatoriu fie în brațul de tratament cu liraglutid administrat în doză zilnică de până la 1,8 mg (4668) sau în brațul în care s-a administrat placebo (4672), în ambele cazuri cu terapie standard de fond.

Durata expunerii a fost cuprinsă între 3,5 și 5 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 8,7 și s-a îmbunătățit după 3 ani cu 1,2% la pacienții alocați pentru tratament cu liraglutid și cu 0,8% la pacienții alocați pentru a li se administra placebo. Criteriul final principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricărui

eveniment advers cardiovascular major (*major adverse cardiovascular events*, MACE): deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular neletal.

Liraglutid a redus semnificativ rata de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (criteriu final principal privind evenimentele, MACE) comparativ cu placebo (3,41 comparativ cu 3,90 per 100 pacienți ani de monitorizare în grupele cu liraglutid și, respectiv, placebo) cu o reducere a riscului de 13%, RR 0,87, [0,78; 0,97] [ÎI 95%]) (p=0,005) (vezi figura 4).



| | 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 4 Diagrama Kaplan Meier a timpului până la primul MACE – populația FAS

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutid cu placebo, în ceea ce privește scăderea ponderală la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu obezitate, liraglutid a fost superioară față de placebo în ceea ce privește reducerea greutateii corporale (evaluat ca Scor de Deviație Standard IMC) după 56 de săptămâni de tratament (tabelul 10).

O proporție mai mare de pacienți a obținut reduceri ale IMC cu $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ cu liraglutid față de placebo, precum și reduceri mai mari ale IMC mediu și ale greutateii corporale (tabelul 10). După 26 de săptămâni, în perioada de urmărire a medicamentului în afara studiului, recâștigarea greutateii a fost observată cu liraglutid în comparație cu placebo (tabelul 10).

Tabelul 10 Studiul 4180: Modificări față de momentul inițial în ceea ce privește greutatea corporală și a IMC în săptămâna 56 și modificări ale IMC SDS din săptămâna 56 până în săptămâna 82

| | Liraglutid (N=125) | Placebo (N=126) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|---|-----------------------|-----------------|--|
| IMC SDS | | | |
| Inițial, IMC SDS (DS) | 3,14 (0,65) | 3,20 (0,77) | |
| Modificare medie în săptămâna 56 (ÎI 95%) | -0,23 | 0,00 | -0,22* (-0,37; -0,08) |
| Săptămâna 56, IMC SDS (DS) | 2,88 (0,94) | 3,14 (0,98) | |
| Modificare medie din săptămâna 56 până în săptămâna 82, IMC SDS (ÎI 95%) | 0,22 | 0,07 | 0,15** (0,07; 0,23) |

| Greutatea corporală | | | |
|--|-------------|--------------|------------------------|
| Inițial, kg (DS) | 99,3 (19,7) | 102,2 (21,6) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | -2,65 | 2,37 | -5,01** (-7,63; -2,39) |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg (ÎI 95%) | -2,26 | 2,25 | -4,50** (-7,17; -1,84) |
| IMC | | | |
| Inițial, kg/m ² (DS) | 35,3 (5,1) | 35,8 (5,7) | - |
| Modificare medie în săptămâna 56, kg/m ² (ÎI 95%) | -1,39 | 0,19 | -1,58** (-2,47; -0,69) |
| Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 43,25 | 18,73 | 3,31** (1,78; 6,16) |
| Proporția pacienților cu pierdere ≥10% a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (ÎI 95%) | 26,08 | 8,11 | 4,00** (1,81; 8,83) |

Set complet de analiză. Pentru IMC SDS, greutatea corporală și IMC, valorile inițiale sunt medii, modificările față de momentul inițial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate) iar comparațiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru IMC SDS valorile în săptămâna 56 sunt medii, modificările din săptămâna 56 până la săptămâna 82 sunt valori medii estimate (metoda celor mai mici pătrate), iar comparațiile între tratamente în săptămâna 82 sunt diferențele estimate între tratamente. Pentru procentul de pacienți care au pierdut ≥5/>10% din valoarea IMC față de momentul inițial, sunt prezentate valori estimative ale riscurilor relative. Valorile lipsă au fost imputate de la brațul placebo pe baza unui salt (x100), făcând trimitere la metoda imputării multiple.

* p<0,05. ** p<0,0001. ÎI=interval de încredere. DS=deviația standard.

Pe baza tolerabilității, 103 pacienți (82,4%) au crescut doza și au rămas la doza de 3,0 mg, 11 pacienți (8,8%) au crescut doza și au rămas la doza de 2,4 mg, 4 pacienți (3,2%) au crescut doza și au rămas la doza de 1,8 mg, 4 pacienți (3,2%) au crescut doza și au rămas la doza de 1,2 mg, iar 3 pacienți (2,4%) au rămas la doza de 0,6 mg.

Nu s-au evidențiat efecte asupra creșterii sau dezvoltării pubertare după 56 de săptămâni de tratament.

Într-un studiu dublu-orb cu durata de 16 săptămâni, urmat de o fază de extensie deschisă a studiului, cu durata de 36 săptămâni, au fost evaluate eficacitatea și siguranța liraglutid la copii și adolescenți cu sindrom Prader-Willi și obezitate. Studiul a inclus 32 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani (partea A) și 24 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani (partea B). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra liraglutid sau placebo. Pacienții cu greutatea corporală mai mică de 45 kg au început creșterea dozei de la o doză mai mică; respectiv de la 0,3 mg în loc de 0,6 mg și, pentru aceștia, doza a fost crescută până la o doză maximă de 2,4 mg.

Diferențele estimate între tratamente, din punct de vedere al IMC SDS mediu la 16 săptămâni (partea A: -0,20 comparativ cu -0,13, partea B: -0,50 comparativ cu -0,44) și 52 de săptămâni (partea A: -0,31 comparativ cu -0,17, partea B: -0,73 comparativ cu -0,67), au fost comparabile între liraglutid și placebo.

Nu au fost observate măsuri suplimentare privind siguranța în cadrul acestui studiu.

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 56 de săptămâni, 82 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani, cu obezitate, au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi liraglutid 3,0 mg sau placebo o dată pe zi. Toți pacienții au primit consiliere privind o alimentație sănătoasă și activitatea fizică pe parcursul studiului.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 56), îmbunătățirea IMC-ului cu liraglutid a fost superioară și semnificativă clinic în comparație cu placebo (vezi Tabelul 11). În plus, o proporție mai mare de pacienți au obținut o reducere a IMC $\geq 5\%$ cu liraglutid în comparație cu placebo (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11 SCALE KIDS 4392: Rezultate în săptămâna 56

| | Liraglutid (N=56) | Placebo (N=26) | Liraglutid comparativ cu placebo |
|---|------------------------------|---------------------------|---|
| IMC | | | |
| Inițial, media IMC, kg/m ² (DS) | 30,9 (4,7) | 31,3 (7,0) | |
| Modificare medie, % (ÎÎ 95%) | -5,80 | 1,60 | -7,40 (-11,56, -3,24) |
| Proporția pacienților cu pierdere $\geq 5\%$ a IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % OR (ÎÎ 95%) | 46,2% | 8,7% | 6,27 (1,36, 28,79) |
| Greutatea corporală | | | |
| Inițial, media kg (DS) | 69,8 (17,7) | 71,0 (23,2) | |
| Modificare medie, % (ÎÎ 95%) | 1,59 | 9,96 | -8,37 (-13,39, -3,34) |

IMC: Indicele masei corporale, DS: Deviația standard, IC: Interval de încredere.

Pentru IMC și greutatea corporală, valorile inițiale sunt medii, modificările față de valoarea inițială la săptămâna 56 sunt medii estimate (metoda celor mai mici pătrate), iar contrastele de tratament la săptămâna 56 sunt diferențe de tratament estimate. Pentru proporțiile de pacienți care au pierdut $\geq 5\%$ din IMC-ul inițial, sunt prezentate rapoartele de șanse estimate.

ANCOVA: Răspunsurile din săptămâna 56 au fost analizate utilizând o analiză a modelului de covarianță cu tratament randomizat, grupuri de stratificare (sex și stadiul Tanner la momentul inițial) și interacțiunea dintre grupurile de stratificare ca factori și valoarea inițială a criteriului de evaluare respectiv ca covariabilă. RD-MI: Observațiile lipsă au fost imputate multiple (x1000) de la participanții recuperați, indiferent de brațul de tratament randomizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutid după administrarea subcutanată a fost lentă, atingând concentrația plasmatică maximă după aproximativ 11 ore de la administrare. Concentrația plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru ($ASC_{\tau/24}$) a atins aproximativ 31 nmol/l la pacienții obezi (IMC 30-40 kg/m²) în urma administrării a 3 mg liraglutid. Expunerea la liraglutid a crescut proporțional cu doza. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție după administrarea subcutanată este de 20-25 l (pentru o persoană cu o greutate de aproximativ 100 kg). Liraglutid se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>98%).

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutide-³H subiecților 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).

Eliminare

Liraglutid este metabolizat endogen asemănător metabolizării proteinelor mari, fără a fi folosit ca principală cale de eliminare un anumit organ. După o doză de liraglutid-³H, nu s-a detectat liraglutid intact în urină și fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutid, în urină și materii fecale (6% și respectiv 5%). Substanța radioactivă

din urină și materii 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 0,9-1,4 l/h, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârșta nu are niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid pe baza rezultatelor obținute într-o analiză farmacocinetică populațională a datelor de la pacienți supraponderali și obezi (cu vârșta cuprinsă între 18 și 82 ani). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârșta.

Sex

Pe baza rezultatelor analizelor populaționale farmacocinetice, femeile au un clearance al liraglutid ajustat în funcție de greutate cu 24% mai mic, comparativ cu bărbații. Pe baza datelor de răspuns la expunere, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Apartenență etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți care a inclus pacienți supraponderali și obezi aparținând rasei albe, negre, galbene și hispanice/non-hispanice, apartenența etnică nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid.

Greutatea corporală

Expunerea la liraglutid scade odată cu creșterea greutății corporale inițiale. Doza de 3,0 mg pe zi de liraglutid a conferit o expunere sistemică adecvată într-un interval de greutate corporală de 60-234 kg, evaluat în studiile clinice ca răspuns la expunere. Expunerea la liraglutid nu a fost studiată la pacienți cu o masă corporală >234 kg.

Insuficiență 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 (0,75 mg). 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).

Insuficiență renală

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33%, 14%, 27% și respectiv 26%, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, ClCr 50-80 ml/minut), moderată (ClCr 30-50 ml/minut), severă (ClCr <30 ml/minut) și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru liraglutid 3,0 mg au fost evaluate în studiile clinice pentru pacienții adolescenți cu obezitate, cu vârșta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani (134 pacienți cu greutatea corporală de 62-178 kg). Expunerea la liraglutid a adolescenților (vârșta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani) a fost similară cu cea a adulților cu obezitate.

Proprietățile farmacocinetice ale liraglutid 3,0 mg au fost, de asemenea, evaluate în studii clinice la copii cu obezitate cu vârșta cuprinsă între 6 și 12 ani (59 de pacienți, greutate corporală 35 - 114 kg). Expunerea la liraglutid la copii (cu vârșta cuprinsă între 6 și 12 ani) a fost mai mare decât cea la adulți și adolescenți. După corectarea în funcție de greutatea corporală, expunerea a fost similară cu cea observată la adulți și adolescenți.

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 doi ani, la șobolan și șoarece, s-a observat apariția de tumori neletale ale celulelor C tiroidiene. 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 indirecte 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 scădere a greutateii mamei și a creșterii fetoșilor, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la șobolani și modificări la nivelul scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolani expuși la liraglutid și a persistat în perioada ulterioară alăptării, în grupul căruia i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă subdezvoltarea pulilor 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.

La puii de șobolan, liraglutid a cauzat întârzierea maturării sexuale atât la masculi, cât și la femele, la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere a oricărui sex sau asupra capacității femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioadă de valabilitate

18 luni

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă transparentă de tip 1) cu piston (bromobutil) și o folie de cauciuc laminată (bromobutil/poliizopren), asamblat într-un stilou preumplut, multidoză, de unică folosință, având corpul realizat din polipropilenă, poliacetal și acrilonitril-butadien-stiren, politereftalat de butilenă și poliuretan, iar capacul stiloului din polipropilenă.

Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție și poate elibera 30 doze de 0,6 mg, 15 doze de 1,2 mg, 10 doze de 1,8 mg, 7 doze de 2,4 mg sau 6 doze de 3,0 mg.

Mărimi de ambalaj cu 1, 3, 5 sau 10 stilouri preumplute (pen-uri).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția nu trebuie utilizată dacă nu este limpede și incoloră.

Ejulir nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Stiloul este conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință, cu o lungime de până la 8 mm și o grosime de până la 32G.

Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare după fiecare utilizare și să păstreze stiloul fără ac atașat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea și scurgerea soluției și asigură administrarea unei doze corecte.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16469/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026