REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Byesilor 6 mg/ml soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluţie conţine liraglutid* 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conţine liraglutid 18 mg în 3 ml.
* analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) (produs prin sinteză chimică).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.
Soluție limpede și incoloră, fără particule vizibile.
pH-ul este între 7,5 și 8,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Adulți

Byesilor este indicat ca adjuvant la un regim alimentar hipocaloric şi o activitate fizică crescută pentru scădere ponderală la pacienţii adulţi cu un Indice de Masă Corporală (IMC) inițial:

- ≥30 kg/m² (obezitate), sau
- ≥27 kg/m² până la <30 kg/m² (supraponderali) în prezenţa a cel puţin unei comorbidităţi legate de greutate cum ar fi disglicemia (prediabet sau diabet zaharat de tip 2), hipertensiunea arterială, dislipidemia sau apneea obstructivă în somn.

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

Adolescenți (≥ 12 ani)

Byesilor 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 ≥30 kg/m² pentru adulți, în funcție de punctele limită internaționale)* și
• greutate corporală de peste 60 kg.

Tratamentul cu Byesilor 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).

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/m² 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

4.2 Doze şi 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 creşteri, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală (vezi tabelul 2). În cazul în care creşterea 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 2 Program de creştere treptată a dozelor

	Doză	**Săptămâni**
Creşterea 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.

Doze omise

Dacă o doză este omisă în termen de 12 ore faţă de ora obişnuită de administrare, pacientul trebuie să administreze doza cât mai curând posibil. Dacă sunt mai puţin 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 luaţi o doză dublă şi nu creşteţi doza pentru a compensa doza omisă.

Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2

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

La iniţierea tratamentului cu Byesilor, trebuie luată în considerare scăderea dozei de insulină sau de medicamente care stimulează secreţia 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 pacienţi

Vârstnici (cu vârsta≥ 65 ani)
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani este limitată şi utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei ≥30 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. Byesilor nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance de creatinină < 30 ml/min), incluzând pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 şi 5.2).

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată nu este recomandată ajustarea dozei. Byesilor nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă şi se va utiliza cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi
Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
Siguranța și eficacitatea liraglutidei la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

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

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

Pentru instrucţiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la liraglutid sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspirație în asociere cu anestezie generală sau sedare profundă
Au fost raportate cazuri de aspirație pulmonară la pacienții care primesc agoniști ai receptorilor GLP-1 și sunt supuși anesteziei generale sau sedării profunde. 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.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Nu există experienţă clinică privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) şi, prin urmare, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la aceşti pacienţi.

Grupe speciale de pacienţi
Siguranţa şi eficacitatea liraglutid pentru scădere ponderală nu au fost stabilite la pacienţii:
– cu vârsta de 75 ani sau peste;
– care urmează un tratament cu alte medicamente pentru scădere ponderală;
– cu obezitate secundară unei afecţiuni endocrinologice, tulburărilor de alimentaţie sau tratamentului
cu medicamente care pot determina creştere ponderală;
– cu insuficienţă renală severă;
– cu insuficienţă hepatică severă.
Utilizarea la aceşti pacienţi 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 precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Experienţa privind utilizarea la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală şi pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la aceşti pacienţi deoarece este asociată cu reacţii adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greaţă, vărsături şi diaree.

Pancreatită

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

Litiaza biliară şi colecistita

În studiile clinice cu privire la scăderea ponderală, o frecvenţă mai mare a litiazei biliare şi colecistitei a fost observată la pacienții tratați cu liraglutid față de pacienții la care s-a administrat placebo. Faptul că scăderea ponderală semnificativă poate creşte riscul de litiază biliară şi, astfel, de colecistită, explică numai parţial frecvenţa crescută a acestor afecţiuni, asociată cu administrarea de liraglutid. Pentru litiază biliară şi colecistită pot fi necesare spitalizare şi colecistectomie. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice litiazei biliare şi colecistitei.

Boala tiroidiană

În studiile clinice efectuate pentru diabetul tip 2, au fost raportate reacţii adverse tiroidiene, cum este guşa, în mod particular la pacienţii cu afecţiuni tiroidiene pre-existente. Prin urmare, liraglutid trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu boli tiroidiene.

Frecvenţa cardiacă

S-a observat o creştere a frecvenţei cardiace la pacienţii la care se administrează liraglutid în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Frecvenţa cardiacă trebuie monitorizată la intervale regulate, în conformitate cu

practica clinică uzuală. Pacienţii trebuie să fie informaţi cu privire la simptomele cauzate de creşterea frecvenţei cardiace (palpitaţii sau senzaţie de bătăi accelerate în repaus). Pentru pacienţii care prezintă o creştere susţinută, relevantă clinic, a frecvenţei cardiace de repaus, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Deshidratare

La pacienţii trataţi cu agonişti ai receptorului GLP-1 au fost raportate semne şi simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcţiei renale şi insuficienţă renală acută. Pacienţii trataţi cu liraglutid trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în relaţie cu reacţiile adverse gastrointestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a evita pierderea lichidiană.

Hipoglicemia la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2

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

Copii şi adolescenţi
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.

Hipoglicemia la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

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

Copii și adolescenți

La adolescenți (≥12 ani) tratați cu liraglutid au fost raportate episoade de hipoglicemie semnificativă clinic. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale hipoglicemiei și despre acțiunile adecvate.

Hiperglicemia la pacienţi cu diabet zaharat trataţi cu insulină
La pacienţii cu diabet zaharat, Byesilor nu trebuie utilizat ca substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienţii insulino-dependenţi după întreruperea rapidă sau reducerea dozei de insulină (vezi pct. 4.2).

Excipienţi
Byesilor conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, liraglutid a prezentat un potenţial redus de interacţiuni farmacocinetice cu alte substanţe active metabolizate de citocromul P450 (CYP) şi de legare de proteinele plasmatice.

Uşoara încetinire a golirii gastrice datorată liraglutid poate să influenţeze absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacţiune nu au evidenţiat nicio întârziere a absorbţiei, relevantă clinic şi, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

S-au efectuat studii privind interacţiunile cu liraglutid 1,8 mg. Efectul asupra ratei de golire gastrică a fost echivalent între doza de 1,8 mg şi cea de 3,0 mg liraglutid (paracetamol $ASC_{0-300\ min}$). Câţiva pacienţi trataţi cu liraglutid au raportat cel puţin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina şi alte medicamente cumarinice

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

Paracetamol (acetaminofen)

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

Atorvastatină

Liraglutid nu a modificat expunerea generală la atorvastatină după administrarea unei doze unice de 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 şi 3 h.

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} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină şi a altor substanţe cu solubilitate scăzută şi 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 şi levonorgestrel cu 12% şi respectiv 13%, iar t_{max} a fost întârziat cu 1,5 h pentru ambele substanţe. 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 evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut.

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenţionează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, tratamentul cu liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă liraglutid se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidenţiat că excreţia în lapte a liraglutid şi a metaboliţilor cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidenţiat o scădere a creşterii puilor de şobolan alăptaţi în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de experienţă, Byesilor nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
În afară de o uşoară descreştere a numărului de nidaţii viabile, studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

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

Liraglutid nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară ameţeli, mai ales, în primele 3 luni de tratament cu liraglutid. Dacă apar ameţeli, conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie să fie exercitată cu precauţie.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranţă:

Liraglutid a fost evaluat din punct de vedere al siguranţei în 5 studii dublu-orb, placebo, controlate care au înrolat 5813 pacienţi adulți cu exces ponderal sau obezitate cu cel puţin o comorbiditate legată de greutate. În general, reacţiile gastrointestinale au fost reacţiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Beysilor (67,9%) (vezi mai jos pct. „Descrierea reacţiilor adverse selectate").

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă reacţiile adverse raportate la adulți. Reacţiile adverse asociate sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 3 Reacţii adverse raportate la adulți

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Cu frecvență necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacţie anafilactică	
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Hipoglicemia*	Deshidratare		
Tulburări psihice		Insomnie**			
Tulburări ale sistemului	Cefalee	Ameţeli Disgeuzie			

nervos					
Tulburări cardiace			Tahicardie		
Tulburări gastrointestinale	Greaţă Vărsături Diaree Constipaţie	Xerostomie Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Durere în abdomenul superior Flatulenţă Eructaţii Distensie abdominală	Pancreatită*** Evacuare gastrică întârziată****		Ocluzie intestinală†
Tulburări hepatobiliare		Litiază biliară***	Colecistită***		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupție cutanată	Urticarie		Amiloidoză cutanată
Tulburări renale şi ale căilor urinare				Insuficienţă renală acută Afectarea funcţiei renale	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Reacţii adverse la nivelul locului de injectare Astenie Oboseală	Stare generală de rău		
Investigaţii diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei			

*Hipoglicemia (pe baza simptomelor raportate de pacienţi şi neconfirmate prin determinarea glicemiei), raportată la pacienţii fără diabet zaharat tip 2 trataţi cu liraglutid, în asociere cu regimul alimentar şi exerciţiile fizice. Pentru mai multe informaţii, vezi mai jos pct. „Descrierea reacţiilor 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 reacţiilor adverse selectate:

Hipoglicemia la pacienţi fără diabet zaharat de tip 2
În studiile clinice la pacienţii supraponderali sau obezi fără diabet zaharat tip 2 trataţi cu liraglutid în asociere cu regim alimentar şi exerciţii fizice, nu au fost raportate reacţii de hipoglicemie severă (care să necesite asistenţa unei alte persoane). Simptomele de evenimente hipoglicemice au fost raportate de 1,6% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid şi la 1,1% dintre pacienţii 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 uşoară.

Hipoglicemia la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2
Într-un studiu clinic la pacienţi supraponderali sau obezi cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu liraglutid în asociere cu regim alimentar şi exerciţii fizice, hipoglicemia severă (care să necesite asistenţa unei alte persoane) a fost raportată de 0,7% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid şi numai la pacienţii trataţi

concomitent cu sulfoniluree. De asemenea, la aceşti pacienţi hipoglicemia simptomatică documentată a fost raportată de 43,6% dintre pacienţi trataţi cu liraglutid şi la 27,3% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. Printre pacienţii care nu sunt trataţi concomitent cu sulfoniluree, 15,7% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid şi 7,6% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate (definite ca glucoză plasmatică ≤3,9 mmol/l însoţită de simptome).

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

În acest studiu, hipoglicemia simptomatică documentată (definită ca glicemie ≤3,9 mmol/l însoţită de simptome) a fost raportată de 47,2% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid 3,0 mg/zi și de 51,8% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. Printre pacienţii care sunt trataţi concomitent cu sulfoniluree, 60,9% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid 3,0 mg/zi și 60,0% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo au raportat evenimente hipoglicemice simptomatice documentate.

Reacţii adverse gastrointestinale
Cele mai multe episoade de evenimente gastrointestinale au fost uşoare până la moderate, tranzitorii şi majoritatea nu au dus la întreruperea tratamentului. Reacţiile au apărut de obicei în timpul primelor săptămâni de tratament şi s-au diminuat în câteva zile sau săptămâni de tratament continuu.

Pacienţii cu vârsta ≥65 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastrointestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei ≥30 ml/min) pot prezenta mai multe reacţii adverse gastrointestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Insuficienţă renală acută
La pacienţii trataţi cu agonişti de receptor GLP-1 au fost raportate cazuri cu insuficienţă renală acută. Majoritatea evenimentelor raportate au apărut la pacienţi care au manifestat greaţă, vărsături sau diaree care au condus la hipovolemie (vezi pct. 4.4).

Reacţii alergice

Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea şi edeme au fost raportate la utilizarea după punerea pe piaţă a liraglutid. Reacţiile anafilactice pot pune viaţa în pericol. Dacă o reacţie anafilactică este suspectată, administrarea de liraglutid trebuie oprită și tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.3).

Reacţii adverse la locul de injectare
La pacienţii trataţi cu liraglutid au fost raportate reacţii la locul de injectare. De obicei, aceste reacţii au fost uşoare şi tranzitorii şi majoritatea au dispărut în timpul tratamentului.

Tahicardie
În studiile clinice, tahicardia a fost raportată la 0,6% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid şi la 0,1% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate uşoară sau moderată. Evenimentele au fost izolate şi 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 şi adolescenţi
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 liraglutid 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.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Din studiile clinice şi în urma utilizării după punerea pe piaţă 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 greaţă severă, vărsături severe și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului. Pacientul trebuie să stea sub observaţie pentru monitorizarea semnelor clinice de deshidratare şi a glicemiei.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.4 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

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

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

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimaţi în locuri specifice la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar şi al rinichilor. Pe modelele de ateroscleroză la şoarece, liraglutid a împiedicat progresia plăcii la nivelul aortei şi a redus inflamaţia la nivelul acesteia. În plus, liraglutid a avut un efect benefic asupra lipidelor plasmatice. 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 creşterea senzaţiei de plenitudine şi saţietate, scăzând în acelaşi timp senzaţia de foame şi consumul prospectiv de alimente, determinând astfel un aport alimentar redus. Liraglutid nu creşte consumul de energie, comparativ cu placebo.

Liraglutid stimulează secreţia de insulină şi scade secreţia de glucagon într-un mod dependent de valorile glicemiei, determinând astfel scăderea valorilor glicemiei *à jeun* şi post-prandiale. Efectul de scădere a glucozei este mai pronunţat la pacienţii cu prediabet şi diabet zaharat, comparativ cu pacienţii cu valori normale ale glicemiei. Studiile clinice au sugerat că liraglutid îmbunătăţeşte şi susţine funcţia celulelor beta, conform HOMA-B şi raportul proinsulină/insulină.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Eficacitatea şi siguranţa liraglutid pentru scădere ponderală, împreună cu aportul caloric redus şi 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 pacienţi adulţi.

- **Studiul 1 (SCALE obezitate şi prediabet - 1839):** A fost stratificat un total de 3731 de pacienți obezi (IMC ≥30 kg/m²) sau supraponderali (IMC ≥27 kg/m²) cu dislipidemie și/sau hipertensiune arterială, în funcție de status-ul prediabet la screening și IMC la momentul inițial (≥30 kg/m² sau <30 kg/m²). 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 pacienţii obezi şi supraponderali (628 au finalizat studiul), cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat (HbA_{1c} cu valori cuprinse între 7 şi 10%). Tratamentul de fond la începutul studiului a fost fie numai prin regim alimentar şi exerciţiul fizic, fie metformină, sulfoniluree sau glitazonă administrate în monoterapie sau orice combinaţie 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 şi scăderea ponderală la 359 de pacienţi obezi (276 au finalizat studiul), cu apnee obstructivă de somn moderată sau severă.
- **Studiul 4 (SCALE întreţinere - 1923):** Un studiu randomizat de 56 săptămâni care a evaluat menţinerea greutăţii şi scăderea ponderală la 422 pacienţii obezi şi supraponderali (305 au finalizat studiul) cu hipertensiune arterială sau dislipidemie după o scădere ponderală anterioară de ≥5% indusă de un regim alimentar hipocaloric.

Greutatea corporală

În urma tratamentului cu liraglutid s-a obţinut o scădere ponderală mai mare comparativ cu placebo, la pacienţii obezi/supraponderali în toate grupurile studiate. În cadrul populaţiei studiate, mai mulţi pacienţi în tratament cu liraglutid au realizat o scădere în greutate cu ≥5% şi >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 mulţi pacienţi şi-au menţinut scăderea ponderală realizată înainte de începerea tratamentului cu liraglutid comparativ cu placebo (81,4%, respectiv 48,9%). Date specifice cu privire la scăderea ponderală, pacienţii care au răspuns,

evoluţia în timp şi distribuţia cumulativă a modificărilor ponderale (%) din studiile 1-4 sunt prezentate în tabelele 4-8 şi figurile 1, 2 şi 3.

Scăderea ponderală după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (3,0 mg)
Pacienţii cu răspuns precoce au fost definiţi ca pacienţi care au atins o scădere ponderală ≥5% după 12 săptămâni de tratament cu liraglutid (4 săptămâni cu creşterea dozei şi 12 săptămâni cu doza de tratament). În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, 67,5% au realizat o scădere ponderală de ≥5% după 12 săptămâni. În studiul 2, 50,4% au realizat o scădere ponderală de ≥5% după 12 săptămâni. Prin continuarea tratamentului cu liraglutid, 86,2% dintre aceşti pacienţi cu răspuns precoce se estimează că vor obţine o scădere ponderală de ≥5% şi 51% se estimează că vor obţine o scădere ponderală de ≥10% după 1 an de tratament. Scăderea medie în greutate estimată la pacienţii cu răspuns precoce care au finalizat 1 an de tratament este de 11,2% din masa corporală iniţială (9,7% pentru bărbaţi şi 11,6% pentru femei). În cazul pacienţilor care au obţinut o scădere ponderală <5% după 12 săptămâni de administrare a dozei de tratament de liraglutid, proporţia pacienţilor care nu au atins o scădere ponderală ≥10% după 1 an este de 93,4%.

Controlul glicemiei

Tratamentul cu liraglutid a îmbunătăţit în mod semnificativ parametrii glicemici în rândul subpopulaţiilor cu glicemie normală, prediabet şi diabet zaharat de tip 2. În partea care a durat 56 săptămâni din studiul 1, mai puţini pacienţi trataţi cu liraglutid au dezvoltat diabet zaharat de tip 2, comparativ cu pacienţii la care s-a administrat placebo (0,2% comparativ cu 1,1%). Mai mulţi pacienţi cu prediabet la momentul iniţial au inversat progresia afecţiunii, comparativ cu pacienţii 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 liraglutid 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 îmbunătăţit în mod semnificativ tensiunea arterială sistolică şi circumferinţa taliei, comparativ cu placebo (tabelele 4, 5 şi 6).

Indicele apnee-hipopnee (IAH)

Tratamentul cu liraglutid a redus semnificativ severitatea apneei obstructive în somn, conform evaluării modificărilor faţă de valoarea iniţială a IAH, comparativ cu placebo (tabelul 7).

Tabelul 4 Studiul 1: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi 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, % (95% IÎ)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (95% IÎ)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Proporția pacienților cu pierdere ≥5% a greutății corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)

Proporția pacienților cu pierdere >10% a greutății corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Glicemia și factori de risc cardiometabolici	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)
Tensiunea arterială sistolică, mm Hg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Tensiunea arterială diastolică, mm Hg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Circumferință talie, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Populația analizată după principiul Intention-to-Treat. Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. * p<0,05. ** p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia à jeun. DS=deviaţia standard.

Tabelul 5 Studiul 1: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi parametrii cardiometabolici în săptămâna 160

	Liraglutid **(N=1472)**		**Placebo (N=738)**		**Liraglutid comparativ cu placebo**
Greutate corporală					
Inițial, kg (DS)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Modificare medie în săptămâna160, % (95% IÎ)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Modificare medie în săptămâna 160, kg (95% CI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% greutăţii corporale în săptămâna 160,% (95% IÎ)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% greutăţii corporale în săptămâna 160,% (95% IÎ)	24,4		9,5		3,1** (2,3; 4,1)
Glicemia şi 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, mm Hg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circumferinţă talie, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat.* Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 160 sunt valori medii estimate, iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 160 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată.** p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia à jeun. DS=deviaţia standard.

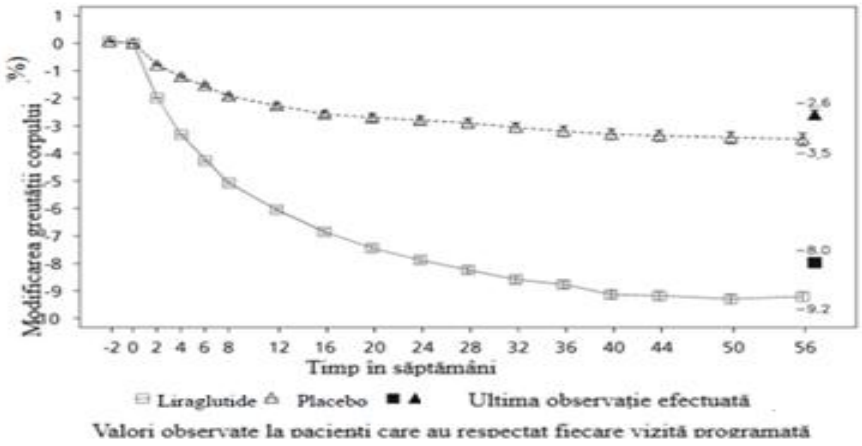


Figura 1 Modificarea greutăţii corporale (%) faţă de valoarea iniţială, în funcţie de timp, în studiul 1 (0–56 săptămâni)

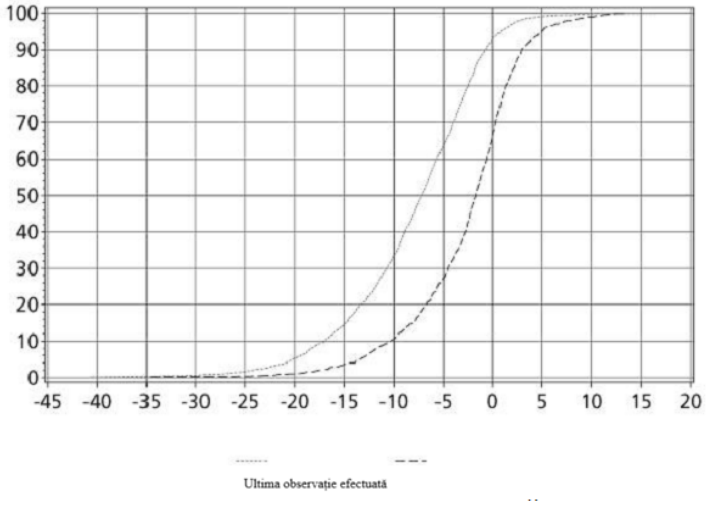


Figura 2 Distribuţia cumulativă asupra modificărilor în greutate (%) după 56 de săptămâni de tratament în studiul 1

Tabelul 6 Studiul 2: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală, glicemia şi 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, % (95% IÎ)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (95% IÎ)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutății corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutății corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)	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, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Tensiunea arterială diastolică, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circumferinţă talie, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. Pentru greutatea corporală, HbA1c, FPG, tensiunea arterială şi circumferinţa taliei, valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente. Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. * p<0,05. ** p<0,0001. IÎ=interval de încredere. FPG=Glicemia *à jeun*. DS=deviaţia standard.

Tabelul 7 Studiul 3: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală şi 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, % (95% IÎ)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Modificare medie în săptămâna 32, kg (95% IÎ)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a greutăţii corporale în săptămâna 32, % (95% IÎ)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 32 % (95% IÎ)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Inițial	Modifi-care	Inițial	Modifi-care	
Indicele apnee-hipopnee, evenimente/oră	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Populația analizată după principiul Intention-to-Treat. Valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul

iniţial în săptămâna 32 sunt valori medii estimate iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 32 sunt diferenţele

estimate între tratamente (IÎ 95%). Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt

prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată. * p<0,05. ** p<0,0001. IÎ=interval de încredere. DS=deviaţia standard.

Tabelul 8 Studiul 4: Modificări faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte greutatea corporală în săptămâna 56

	Liraglutid (N=207)	**Placebo (N=206)**	**Liraglutid comparativ cu placebo**
Inițial, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Modificare medie în săptămâna 56, % (95% IÎ)	-6.3	-0.2	-6.1** (-7.5; -4.6)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (95% IÎ)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% a	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)

greutăţii corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)			
Proporţia pacienţilor cu pierdere >10% a greutăţii corporale în săptămâna 56, % (95% IÎ)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Set complet de analiză. Valorile iniţiale sunt medii, modificările faţă de momentul iniţial în săptămâna 56 sunt

valori medii estimate, iar comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele estimate între tratamente.

Pentru proporţiile de pacienţi care au pierdut ≥5/>10% greutatea corporală, sunt prezentate raporturile cotelor estimate. Valorile lipsă după momentul iniţial au fost imputate folosind ultima observaţie raportată.

** p<0,0001. IÎ=intervale de încredere. DS=deviaţia standard.

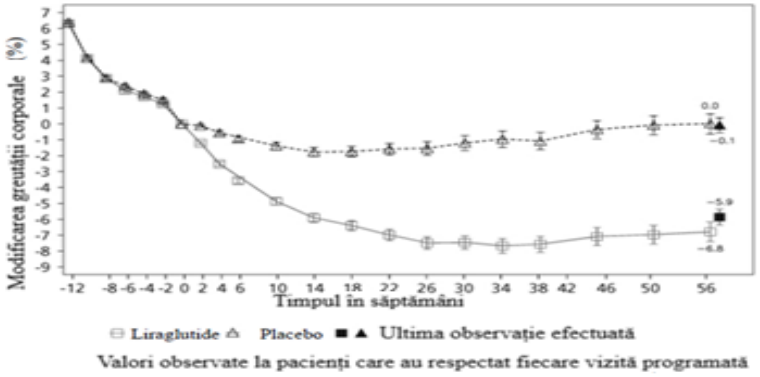


Figura 3 Modificarea greutăţii corporale (%) faţă de randomizare (săptămâna 0), în funcţie de timp, în studiul 4

Înainte de săptămâna 0, pacienţi au fost trataţi numai prin regim alimentar hipocaloric şi exerciţii fizice. În săptămâna 0, pacienţii au fost randomizaţi pentru a utiliza liraglutid sau placebo.

Imunogenitate

În urma tratamentului cu liraglutid, similar altor medicamente care conţin proteine sau peptide, cu potenţial imunogen, pacienţii pot dezvolta anticorpi anti-liraglutid. În studiile clinice, 2,5% dintre pacienţii trataţi cu liraglutid au dezvoltat anticorpi anti-liraglutid. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacităţii de liraglutid.

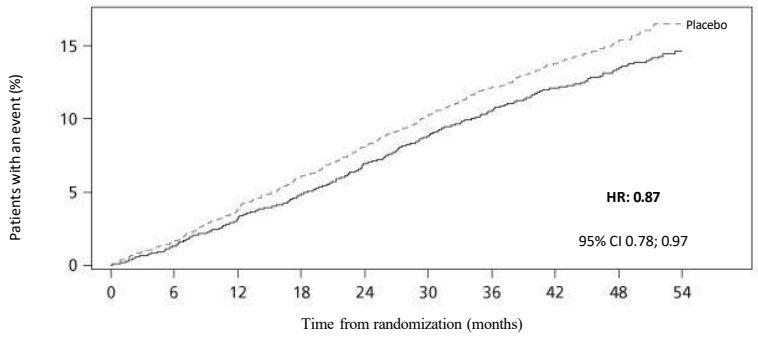
Evaluare cardiovasculară

Evenimente adverse cardiovasculare importante (MACE) au fost adjudecate de către un grup independent extern de experţi şi definite ca infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal şi deces de cauză cardiovasculară. În toate studiile clinice pe termen lung cu liraglutid, au existat 6 MACE pentru pacienţii trataţi cu liraglutid şi 10 MACE pentru pacienţii la care s-a administrat placebo. Riscul relativ şi IÎ 95% este 0,33 [0,12; 0,90] pentru liraglutid versus placebo. O creştere medie a frecvenţei cardiace de la valoarea iniţială de 2,5 bătăi pe minut (variind în studii între 1,6 şi 3,6 bătăi pe minut), a fost observată cu liraglutid în studiile clinice de fază 3. Frecvenţa cardiacă a atins punctul maxim după aproximativ 6 săptămâni. Impactul clinic pe termen lung a acestei creşteri medii a frecvenţei cardiace nu a fost stabilit. Modificarea frecvenţei 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 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat. Marea majoritate a acestora aveau boală cardiovasculară existentă. Pacienţii au fost alocaţi în mod aleatoriu fie în braţul de tratament cu liraglutid administrat în doză zilnică de până la 1,8 mg (4668) sau în braţul în care s-a administrat placebo (4672), în ambele cazuri cu terapie standard de fond.

Durata expunerii a fost cuprinsă între 3,5 şi 5 ani. Vârsta medie a fost de 64 ani şi valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Valoarea media a HbA1c a fost de 8,7 şi s-a îmbunătăţit după 3 ani cu 1,2% la pacienţii alocaţi pentru tratament cu liraglutid şi cu 0,8% la pacienţii alocaţi pentru a li se administra placebo. Criteriul final principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariţie 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 apariţie a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (criteriu final principal privind evenimentele, MACE) comparativ cu placebo (3,41 comparativ cu 3,90 per 100 pacient ani de monitorizare în grupele cu liraglutid şi, respectiv, placebo) cu o reducere a riscului de 13%, RR 0,87, [0,78; 0,97] [IÎ 95%]) (p=0,005) (vezi figura 4).



Pacienți la risc

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

FAS: full analysis set.

Figura 4 Diagrama Kaplan Meier a timpului până la primul MACE – populaţia FAS

Copii şi adolescenţi

Agenția Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu liraglutidă la unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice în tratamentul obezității (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

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 greutății corporale (evaluat ca Scor de Deviație Standard IMC) după 56 de săptămâni de tratament (tabelul 9).
O proporție mai mare de pacienți a obținut reduceri ale IMC cu ≥5% și ≥10% cu liraglutid față de placebo, precum și reduceri mai mari ale IMC mediu și ale greutății corporale (tabelul 9). După 26 de săptămâni, în perioada de urmărire a medicamentului în afara studiului, recâștigarea greutății a fost observată cu liraglutid în comparație cu placebo (tabelul 9).

Tabelul 9 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 (95% IÎ)	-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 (95% IÎ)	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, % (95% IÎ)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Modificare medie în săptămâna 56, kg (95% IÎ)	-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 (95% IÎ)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥5% IMC la momentul inițial în săptămâna 56, % (95% IÎ)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporţia pacienţilor cu pierdere ≥10% IMC la momentul initial în săptămâna 56, % (95% IÎ)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Populația analizată după principiul *Intention-to-Treat*. 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 comparaţiile între tratamente în săptămâna 56 sunt diferenţele 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 comparaţiile între tratamente în săptămâna 82 sunt diferenţele 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. IÎ=interval de încredere. DS=deviaţia 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 evidenţiat 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 şi placebo.
Nu au fost observate măsuri suplimentare privind siguranța în cadrul acestui studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbţie

Absorbţia liraglutid după administrarea subcutanată a fost lentă, atingând concentraţia plasmatică maximă după aproximativ 11 ore de la administrare. Concentraţia plasmatică medie de liraglutid la starea de echilibru (ASCτ/24) a atins aproximativ 31 nmol/l la pacienţii obezi (IMC 30-40 kg/m^2) în urma administrării a 3 mg liraglutid. Expunerea la liraglutid a crescut proporţional cu doza. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutid este de aproximativ 55%.

Distribuţie

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

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid [^{3}H] subiecţilor sănătoşi, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificaţi doi metaboliţi minori (≤9% şi ≤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-[^{3}H], nu s-a detectat liraglutid intact în urină şi fecale. Doar o mică parte din substanţa radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliţi înrudiţi cu liraglutid, în urină şi materii fecale (6% şi respectiv 5%). Substanţa radioactivă din urină şi materii fecale a fost excretată mai ales în primele 6-8 zile şi a corespuns cu trei metaboliţi 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 înjumătăţire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici
Vârsta nu are niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutid pe baza rezultatelor obţinute într-o analiză farmacocinetică populaţională a datelor de la pacienţi supraponderali şi obezi (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 82 ani). Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

Sex

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

Apartenenţă etnică
Originea etnică nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii liraglutid pe baza rezultatelor analizei farmacocinetice populaționale care a inclus pacienți supraponderali și obezi din grupurile albe, negre, asiatice și hispanice/non-hispanice.

Greutatea corporală

Expunerea la liraglutid scade odată cu creşterea greutăţii corporale iniţiale. 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 pacienţi cu o masă corporală >234 kg.

Insuficienţă hepatică

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienţi cu diferite grade de insuficienţă hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică (0,75 mg). Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13-23% la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, comparativ cu subiecţii sănătoşi. Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Insuficienţă renală

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu pacienţii cu funcţie 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% şi respectiv 26%, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei, ClCr 50-80 ml/min), moderată (ClCr 30-50 ml/min), severă (ClCr <30 ml/min) şi la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

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

Proprietățile farmacocinetice au fost de asemenea evaluate într-un studiu clinic de farmacologie la populația pediatrică cu obezitate cu vârsta de 7-11 ani (13 pacienți, greutate corporală 54-87 kg). Expunerea asociată cu 3,0 mg liraglutid este considerată a fi comparabilă între copii cu vârsta cuprinsă între 7 până la 11 ani, adolescenți și adulți cu obezitate, după corecția pentru greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

În studiile pentru determinarea carcinogenităţii, efectuate pe o durată de doi ani, la şobolani şi şoareci, s-a observat apariţia de tumori neletale ale celulelor C tiroidiene. La şobolani nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuţele 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. Relevanţa 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 evidenţiat efecte dăunătoare indirecte în ceea ce priveşte fertilitatea, ci doar o uşoară creştere a mortalităţii embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de liraglutid în cursul perioadei de mijloc a gestaţiei a determinat o scădere a greutăţii mamei şi a creşterii fetuşilor, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la şobolani şi modificări la nivelul scheletului la iepure. Creşterea neonatală a fost redusă la şobolanii expuşi la liraglutid şi a persistat în perioada ulterioară alăptării, în grupul căruia i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaşte dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte datorată unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantităţii 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

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

6.2 Incompatibilități

Amestecarea Byesilor cu alte medicamente poate duce la degradarea liraglutid. În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 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.
A se păstra la distanţă de compartimentul congelatorului.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C-8°C).
A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Byesilor este furnizat sub formă de cartuș din sticlă incoloră de tip I, cu piston din cauciuc bromobutilic și dop, asamblat într-un stilou injector (pen), cu subansamblu corp albastru deschis cu buton violet și buton alb de setare a dozei cu capac cu filet gri.

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

Mărimi de ambalaj cu 1, 2, 3, 5 sau 10 (2x5) stilouri injectoare preumplute în ambalaj multiplu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluţia nu trebuie utilizată dacă nu este limpede şi incoloră sau aproape incoloră.
Byesilor nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Byesilor poate fi administrat cu ace de unică folosinţă de până la 8 mm lungime și cu o grosime de până la 32G.

Stiloul injector (pen-ul) este conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință.
Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare după fiecare injectare şi să păstreze stiloul injector fără acul de injectare ataşat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea şi scurgerea soluţiei. 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

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, 400640,
România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16692/2026/01-05

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2026

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026.