

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Liraglutide STADA 6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 6 mg λιραγλουτίδης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 18 mg λιραγλουτίδης σε 3 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές και άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο, ισοτονικό διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων, pH=8,15.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Liraglutide STADA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 10 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχεται επαρκώς σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση

- ως μονοθεραπεία όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη εξαιτίας δυσανεξίας ή αντενδείξεων
- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη.

Για αποτελέσματα μελετών σχετικά με συνδυασμούς, επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και για τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προκειμένου να βελτιωθεί η γαστρεντερική ανοχή, η αρχική δόση είναι 0,6 mg λιραγλουτίδης ημερησίως. Μετά από μία εβδομάδα τουλάχιστον, η δόση πρέπει να αυξάνεται στα 1,2 mg. Ορισμένοι ασθενείς αναμένεται να ωφεληθούν από μια αύξηση της δόσης από τα 1,2 mg στα 1,8 mg και, με βάση την κλινική ανταπόκριση, μετά από μία εβδομάδα τουλάχιστον, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1,8 mg προκειμένου να βελτιωθεί περαιτέρω ο γλυκαιμικός έλεγχος. Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 1,8 mg δε συνιστώνται.

Όταν το Liraglutide STADA προστίθεται σε μια σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονυλουρίας ή της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η συνδυαστική θεραπεία με σουλφονυλουρία ισχύει μόνο για ενήλικες ασθενείς.

Δεν είναι αναγκαία η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα για τη ρύθμιση της δόσης του Liraglutide STADA. Η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι αναγκαία για τη ρύθμιση της δόσης της σουλφονυλουρίας και της ινσουλίνης, ιδίως όταν ξεκινά η θεραπεία με Liraglutide STADA και μειώνεται η δόση της ινσουλίνης. Συνιστάται η μείωση της δόσης της ινσουλίνης βάσει σταδιακής προσέγγισης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει καμία θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και επομένως το Liraglutide STADA δε συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Το Liraglutide STADA δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Liraglutide STADA προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Το Liraglutide STADA δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Το Liraglutide STADA χορηγείται μία φορά ημερησίως οποιαδήποτε στιγμή, ανεξάρτητα από τα γεύματα, και μπορεί να εγχυθεί στην κοιλιά, στον μηρό ή στον βραχίονα. Η θέση και η ώρα της ένεσης μπορούν να αλλάξουν χωρίς προσαρμογή της δόσης. Παρόλα αυτά, είναι προτιμότερο το Liraglutide STADA να χορηγείται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας, όταν έχει επιλεγεί η πιο εξυπηρετική ώρα. Τα σημεία χορήγησης της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται συνεχώς για τον περιορισμό του κινδύνου συσσώρευσης αμυλοειδούς στο σημείο χορήγησης της ένεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η λιραγλουτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Η λιραγλουτίδη δεν είναι υποκατάστατο της ινσουλίνης. Έχει αναφερθεί διαβητική κετοξέωση σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς μετά από ταχεία διακοπή ή μείωση της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) και επομένως η λιραγλουτίδη δε συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και διαβητική γαστροπάρεση. Η χρήση της λιραγλουτίδης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς καθώς συσχετίζεται με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού, συμπεριλαμβανομένων ναυτίας, εμέτου και διάρροιας.

Εισρόφηση σε συνδυασμό με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εισρόφησης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και υποβάλλονται σε γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή. Συνεπώς, πριν από την εκτέλεση επεμβάσεων με γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος υπολειμματικού γαστρικού περιεχομένου λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οξεία παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα κατά τη χρήση αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, η λιπαγλουτίδη πρέπει να διακόπτεται. Εάν επιβεβαιωθεί η οξεία παγκρεατίτιδα, η λιπαγλουτίδη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ξανά (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Θυρεοειδοπάθεια

Κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στον θυρεοειδή αδένα, όπως διόγκωση του θυρεοειδούς ανεξαρτήτως αιτιολογίας και ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα θυρεοειδοπάθεια. Επομένως, η λιπαγλουτίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν λιπαγλουτίδη σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία ή με ινσουλίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να ελαττωθεί με μείωση της δόσης της σουλφονυλουρίας ή της ινσουλίνης.

Αφυδάτωση

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ως θεραπεία λιπαγλουτίδη, έχουν αναφερθεί σημεία και συμπτώματα αφυδάτωσης, τα οποία περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ως θεραπεία λιπαγλουτίδη πρέπει να ενημερώνονται για ενδεχόμενο κίνδυνο αφυδάτωσης, ο οποίος σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της έλλειψης υγρών.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro, έχει αποδειχτεί ότι η λιπαγλουτίδη έχει πολύ μικρές πιθανότητες να προκαλέσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που σχετίζονται με το κυτόχρωμα P450 και την πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η μικρή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης με τη λιπαγλουτίδη ενδέχεται να επηρεάσει την απορρόφηση από στόματος συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Οι μελέτες αλληλεπίδρασης δεν κατέδειξαν καμία κλινικά σημαντική καθυστέρηση της απορρόφησης και, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν λιπαγλουτίδη ανέφεραν τουλάχιστον ένα επεισόδιο σοβαρής διάρροιας. Η διάρροια ενδέχεται να επηρεάσει την απορρόφηση των από στόματος συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα της κουμαρίνης

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη αλληλεπίδρασης. Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με δραστικές ουσίες μικρής διαλυτότητας ή στενού θεραπευτικού δείκτη

όπως η βαρφαρίνη. Κατά την έναρξη της αγωγής με λιραγλουτίδη σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα της κουμαρίνης, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση της INR (Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος).

Παρακεταμόλη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της παρακεταμόλης μετά από εφάπαξ δόση 1.000 mg. Η τιμή C_{max} της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 31% και η μέση τιμή t_{max} παρουσίασε καθυστέρηση έως και 15 λεπτά. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση παρακεταμόλης.

Ατορβαστατίνη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της ατορβαστατίνης σε βαθμό κλινικά σημαντικό μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ατορβαστατίνης 40 mg. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης όταν συγχορηγείται με λιραγλουτίδη. Η τιμή C_{max} της ατορβαστατίνης μειώθηκε κατά 38% και η μέση τιμή t_{max} παρουσίασε καθυστέρηση από 1 έως 3 ώρες με τη λιραγλουτίδη.

Γκριζεοφουλβίνη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της γκριζεοφουλβίνης μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης γκριζεοφουλβίνης 500 mg. Η τιμή C_{max} της γκριζεοφουλβίνης αυξήθηκε κατά 37%, ενώ η μέση τιμή t_{max} διατηρήθηκε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της γκριζεοφουλβίνης και άλλων ουσιών με χαμηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα.

Διγοξίνη

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης διγοξίνης 1 mg με τη λιραγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής AUC της διγοξίνης κατά 16%, ενώ η τιμή C_{max} μειώθηκε κατά 31%. Η μέση τιμή του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης διγοξίνης (t_{max}) παρουσίασε καθυστέρηση από 1 έως 1,5 ώρες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης με βάση αυτά τα αποτελέσματα.

Λισινοπρίλη

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης λισινοπρίλης 20 mg με τη λιραγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής AUC της λισινοπρίλης κατά 15%, ενώ η τιμή C_{max} μειώθηκε κατά 27%. Η μέση τιμή του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης λισινοπρίλης (t_{max}) παρουσίασε καθυστέρηση από 6 έως 8 ώρες με τη λιραγλουτίδη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λισινοπρίλης με βάση αυτά τα αποτελέσματα.

Από στόματος αντισυλληπτική αγωγή

Η λιραγλουτίδη μείωσε την τιμή C_{max} της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης κατά 12 και 13%, αντίστοιχα, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ενός από στόματος αντισυλληπτικού προϊόντος. Και για τις δύο ενώσεις, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην τιμή t_{max} κατά 1,5 ώρα με τη λιραγλουτίδη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη συνολική έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη ή λεβονοργεστρέλη. Κατά συνέπεια, η αντισυλληπτική δράση αναμένεται να μην επηρεαστεί, όταν συγχορηγείται λιραγλουτίδη.

Ινσουλίνη

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη λιραγλουτίδη και στην ινσουλίνη detemir, όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση ινσουλίνης detemir 0,5 U/kg με 1,8 mg λιραγλουτίδης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση της λιραγλουτίδης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η λιραγλουτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και αντ' αυτού συνιστάται η χρήση ινσουλίνης. Εάν μία ασθενής προγραμματίζει κύηση ή εάν προκύψει κύηση, η θεραπεία με λιραγλουτίδη πρέπει να διακοπεί.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λιραγλουτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η μεταφορά λιραγλουτίδης και μεταβολιτών με στενή δομική σχέση στο γάλα είναι χαμηλή. Μη κλινικές μελέτες κατέδειξαν μείωση της νεογνικής ανάπτυξης σε θηλάζοντες νεογνούς αρουραίους σχετιζόμενη με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω έλλειψης εμπειρίας, η λιραγλουτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Εκτός από μία μικρή μείωση στον αριθμό των ζώντων εμφυτευμένων εμβρύων, μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις σε σχέση με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λιραγλουτίδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, ιδιαίτερα όταν η λιραγλουτίδη χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονουρία ή με ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε πέντε μεγάλες φάσης 3α κλινικές δοκιμές μακράς διάρκειας, περισσότεροι από 2.500 ενήλικες ασθενείς έλαβαν αγωγή αποκλειστικά με λιραγλουτίδη ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή μετφορμίνη συν ροσιγλιταζόνη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές: η ναυτία και η διάρροια ήταν πολύ συχνές, ενώ ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, το κοιλιακό άλγος και η δυσπεψία ήταν συχνές. Κατά την έναρξη της αγωγής, αυτές οι γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες συνήθως εξασθενούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Η κεφαλαλγία και η ρινοφαρυγγίτιδα ήταν επίσης συχνές. Επιπροσθέτως, η υπογλυκαιμία ήταν συχνή, και πολύ συχνή όταν η λιραγλουτίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σουλφονουρία. Σοβαρή υπογλυκαιμία παρατηρήθηκε κυρίως σε συνδυασμό με σουλφονουρία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μακροχρόνιες

ελεγχόμενες δοκιμές φάσης 3α, τη δοκιμή LEADER (μια μακροχρόνια δοκιμή καρδιαγγειακής έκβασης) και οι αυθόρμητες (μετά την κυκλοφορία) αναφορές. Οι συχνότητες για όλα τα συμβάντα έχουν υπολογισθεί με βάση την εμφάνισή τους στις κλινικές δοκιμές φάσης 3α.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δε μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από μακράς διάρκειας ελεγχόμενες δοκιμές φάσης 3α, τη μακροχρόνια δοκιμή καρδιαγγειακής έκβασης (LEADER) και από αυθόρμητες (μετά την κυκλοφορία) αναφορές

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ρινοφαρυγγίτιδα Βρογχίτιδα				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτικές αντιδράσεις		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Υπογλυκαιμία Ανορεξία Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Ζάλη	Δυσγευσία			
Καρδιακές διαταραχές		Αυξημένος καρδιακός ρυθμός				
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Διάρροια	Έμετος Δυσπεψία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσκοιλιότητα Γαστρίτιδα Μετεωρισμός Διάταση κοιλίας Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Κοιλιακή δυσφορία Οδονταλγία	Καθυστερημένη γαστρική κένωση	Εντερική απόφραξη	Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης νεκρωτικής παγκρεατίτιδας)	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Χολολιθίαση Χολοκυστίτιδα			

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνίδωση Κνησμός			Δερματική αμυλοείδωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρική δυσλειτουργία Οξεία νεφρική ανεπάρκεια			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Κόπωση Αντιδράσεις στη θέση ένεσης	Αίσθημα κακουχίας			
Διερευνήσεις		Αυξημένη λιπάση* Αυξημένη αμυλάση*				

* Από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης 3β και 4 μόνο εκεί όπου μετρήθηκαν.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μία κλινική δοκιμή μονοθεραπείας με λιραγλουτίδη, οι συχνότητες εμφάνισης υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκαν με λιραγλουτίδη ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τις συχνότητες που αναφέρθηκαν για ασθενείς που έλαβαν δραστικό συγκριτικό φάρμακο (γλιμεπιρίδη). Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν γαστρεντερικές διαταραχές, λοιμώξεις και παρασιτώσεις.

Υπογλυκαιμία

Τα περισσότερα επεισόδια επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπια. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας στη δοκιμή όπου η λιραγλουτίδη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Σοβαρή υπογλυκαιμία ενδέχεται να παρουσιαστεί όχι συχνά και έχει παρατηρηθεί κυρίως όταν η λιραγλουτίδη συγχωρηγείται με σουλφονυλουρία (0,02 περιστατικά/έτος ασθενή). Πολύ λίγα επεισόδια (0,001 περιστατικά/έτος ασθενή) παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση της λιραγλουτίδης σε συνδυασμό με από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα διαφορετικά από τις σουλφονυλουρίες. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι χαμηλός με συνδυασμένη χρήση βασικής ινσουλίνης και λιραγλουτίδης (1,0 περιστατικό ανά έτος ασθενή, βλ. παράγραφο 5.1). Στη δοκιμή LEADER, αναφέρθηκαν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας σε μικρότερη αναλογία με τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (1,0 έναντι 1,5 περιστατικού ανά 100 έτη ασθενή. Η εκτιμώμενη αναλογία συχνότητας ήταν 0,69 [0,51 έως 0,93]) (βλ. παράγραφο 5.1). Για ασθενείς που λάμβαναν έτοιμο μείγμα ινσουλίνης κατά την έναρξη και για τις επόμενες 26 εβδομάδες τουλάχιστον, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας τόσο για τη λιραγλουτίδη όσο και για το εικονικό φάρμακο ήταν 2,2 περιστατικά ανά 100 έτη ασθενή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού

Κατά το συνδυασμό της λιραγλουτίδης με μετφορμίνη, το 20,7% των ασθενών ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ναυτίας και το 12,6% των ασθενών ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας. Κατά το συνδυασμό της λιραγλουτίδης με σουλφονυλουρία, το 9,1% των ασθενών ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ναυτίας και το 7,9% των ασθενών ανέφερε τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας. Τα περισσότερα επεισόδια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και είχαν δοσοεξαρτώμενο χαρακτήρα. Με τη συνέχιση της θεραπείας, η συχνότητα και η ένταση μειώθηκαν στους περισσότερους ασθενείς που αρχικά εμφάνισαν ναυτία.

Ασθενείς > 70 ετών ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες γαστρεντερικές επιδράσεις, όταν λαμβάνουν λιραγλουτίδη. Ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60-90 ml/min και 30-59 ml/min, αντίστοιχα) ενδέχεται να παρουσιάσουν περισσότερες γαστρεντερικές επιδράσεις όταν λαμβάνουν λιραγλουτίδη.

Χολολιθίαση και χολοκυστίτιδα

Λίγες περιπτώσεις χολολιθίασης (0,4%) και χολοκυστίτιδας (0,1%) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών φάσης 3α με λιραγλουτίδη. Στη δοκιμή LEADER, η συχνότητα χολολιθίασης και χολοκυστίτιδας ήταν 1,5% και 1,1% για τη λιραγλουτίδη και 1,1% και 0,7% για το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1).

Δερματική αμυλοείδωση

Ενδέχεται να εμφανιστεί δερματική αμυλοείδωση στη θέση ένεσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διακοπή του φαρμάκου

Το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,8% για τους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη και 3,4% για τους ασθενείς που έλαβαν συγκριτικό φάρμακο στις μακράς διάρκειας ελεγχόμενες δοκιμές (26 εβδομάδες ή περισσότερο). Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν τους ασθενείς σε διακοπή της λιραγλουτίδης ήταν η ναυτία (2,8% των ασθενών) και ο έμετος (1,5%).

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης αναφέρθηκαν στο 2% περίπου των ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη σε μακράς διάρκειας (26 εβδομάδες ή περισσότερο) ελεγχόμενες δοκιμές. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συνήθως ήπιες.

Παγκρεατίτιδα

Λίγες περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας (< 0,2%) αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια μακράς διάρκειας, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών φάσης 3 με τη λιραγλουτίδη. Η παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε επίσης κατά την εμπορική χρήση. Στη δοκιμή LEADER, η συχνότητα εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας επιβεβαιωμένης από την επιτροπή αξιολόγησης ήταν 0,4% για τη λιραγλουτίδη και 0,5% για το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων της κνίδωσης, των εξανθημάτων και του κνησμού έχουν αναφερθεί από τη χρήση της λιραγλουτίδης κατά την κυκλοφορία της.

Ελάχιστες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων με επιπρόσθετα συμπτώματα όπως υπόταση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, οίδημα έχουν αναφερθεί από τη χρήση της λιραγλουτίδης κατά την κυκλοφορία της. Σε λίγες περιπτώσεις (0,05%) αναφέρθηκε εμφάνιση αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια όλων των μακράς διάρκειας κλινικών δοκιμών με τη λιραγλουτίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω ήταν συγκρίσιμα με τα παρατηρηθέντα στον ενήλικο πληθυσμό. Η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερη με τη λιραγλουτίδη (0,58 επεισόδια/έτος ασθενή) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,29 επεισόδια/έτος ασθενή). Σε ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη πριν από ένα επιβεβαιωμένο υπογλυκαιμικό επεισόδιο, η συχνότητα εμφάνισης ήταν μεγαλύτερη με τη λιραγλουτίδη (1,82 επεισόδια/έτος ασθενή) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,91 επεισόδια/έτος ασθενή). Δε συνέβη κανένα σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο στη θεραπευτική ομάδα της λιραγλουτίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Από κλινικές δοκιμές και από τη χρήση κατά την κυκλοφορία, υπερδοσολογίες έχουν αναφερθεί έως 40 φορές τη συνιστώμενη δόση συντήρησης (72 mg). Τα αναφερόμενα συμβάματα περιελάμβαναν σοβαρή ναυτία, έμετο, διάρροια και σοβαρή υπογλυκαιμία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή ανάλογα με την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα του ασθενή. Ο ασθενής θα πρέπει να παρατηρείται για κλινικά σημεία αφυδάτωσης και θα πρέπει να παρακολουθείται η γλυκόζη αίματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον διαβήτη, ανάλογα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1). Κωδικός ATC: A10BJ02

Μηχανισμός δράσης

Η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 97% στο ανθρώπινο GLP-1 που συνδέεται στον υποδοχέα του GLP-1 και τον ενεργοποιεί. Ο υποδοχέας του GLP-1 είναι ο στόχος του εγγενούς GLP-1, μια ενδογενής ορμόνη ινκρετίνη που ενισχύει την γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Σε αντίθεση με το εγγενές GLP-1, η λιραγλουτίδη έχει ένα φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ σε ανθρώπους που είναι κατάλληλο για χορήγηση μία φορά ημερησίως. Μετά από υποδόρια χορήγηση, το προφίλ μακράς διάρκειας δράσης βασίζεται σε τρεις μηχανισμούς: σύνδεση των μορίων μεταξύ τους, που έχει ως αποτέλεσμα την αργή απορρόφηση, πρόσδεση στη λευκωματίνη και υψηλότερη ενζυμική σταθερότητα έναντι των ενζύμων διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP-4) και ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP), που έχει ως αποτέλεσμα μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα.

Η δράση της λιραγλουτίδης συντελείται μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς του GLP-1, η οποία οδηγεί σε μία αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η λιραγλουτίδη προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Ταυτόχρονα, η λιραγλουτίδη καταστέλλει την απρόσφορα υψηλή έκκριση γλυκαγόνης, επίσης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Κατά συνέπεια, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά, προκαλείται έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης. Αντιστρόφως, κατά την υπογλυκαιμία η λιραγλουτίδη μειώνει την έκκριση ινσουλίνης και δεν επηρεάζει την έκκριση γλυκαγόνης. Στον μηχανισμό μείωσης των επιπέδων γλυκαιμίας συμμετέχει επίσης μία μικρή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης. Η λιραγλουτίδη μειώνει το σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος μέσω μηχανισμών που επιφέρουν ελάττωση της αίσθησης πείνας και χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας.

Το GLP-1 είναι ένας φυσιολογικός ρυθμιστής της όρεξης και πρόσληψης τροφής, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι εντελώς ξεκάθαρος. Σε μελέτες στα ζώα, η περιφερική χορήγηση λιραγλουτίδης οδήγησε στην πρόσληψη σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης, στις οποίες η λιραγλουτίδη μέσω εξειδικευμένης ενεργοποίησης του υποδοχέα GLP-1 (GLP-1R) αύξησε τα κύρια σήματα κορεσμού και μείωσε τα κύρια σήματα πείνας, επομένως οδήγησε σε μειωμένο σωματικό βάρος.

Οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται επίσης σε ειδικές περιοχές της καρδιάς, των αγγείων, του ανοσοποιητικού συστήματος και των νεφρών. Σε μοντέλα αθηροσκλήρωσης ποντικών, η λιραγλουτίδη απέτρεψε την εξέλιξη της αορτικής πλάκας και μείωσε τη φλεγμονή στην πλάκα. Επιπλέον, η λιραγλουτίδη είχε ωφέλιμη επίδραση στα λιπίδια του πλάσματος. Η λιραγλουτίδη δε μείωσε το μέγεθος της πλάκας σε ήδη εγκατεστημένες πλάκες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λιραγλουτίδη έχει 24ωρη διάρκεια δράσης και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τόσο η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όσο και η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2.

Πέντε διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ενηλίκων φάσης 3a διεξήχθησαν έτσι ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της λιραγλουτίδης στο γλυκαιμικό έλεγχο (Πίνακας 2). Η αγωγή με λιραγλουτίδη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A_{1c} (HbA_{1c}), στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα και στα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Οι δοκιμές αυτές συμπεριέλαβαν 3.978 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (2.501 άτομα έλαβαν λιραγλουτίδη), από τους οποίους 53,7% ήταν άνδρες και 46,3% ήταν γυναίκες, 797 άτομα (508 έλαβαν λιραγλουτίδη) από αυτούς ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και 113 άτομα (66 έλαβαν λιραγλουτίδη) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Επιπρόσθετες δοκιμές διεξήχθησαν με τη λιραγλουτίδη οι οποίες περιελάμβαναν 1.901 ασθενείς σε τέσσερις μη τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (περιλαμβανομένων 464, 658, 323 και 177 ασθενών ανά δοκιμή) και μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (279 ασθενείς).

Μια μεγάλη δοκιμή καρδιαγγειακών εκβάσεων (η δοκιμή LEADER) διεξήχθη επίσης με λιραγλουτίδη σε 9.340 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

• Γλυκαιμικός έλεγχος

Μονοθεραπεία

Η μονοθεραπεία με λιραγλουτίδη για 52 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές και διαρκείς μειώσεις της HbA_{1c} σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη 8 mg (−0,84% για 1,2 mg, −1,14% για 1,8 mg έναντι −0,51% για το συγκριτικό φάρμακο) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν προηγουμένως ως θεραπεία είτε δίαιτα και άσκηση ή μονοθεραπεία με από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα σε όχι περισσότερο από το ήμισυ της μέγιστης δόσης (Πίνακας 2).

Συνδυασμός με από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα

Η λιραγλουτίδη σε συνδυαστική θεραπεία, για 26 εβδομάδες, με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη ή μετφορμίνη και ροσιγλιταζόνη ή SGLT2i ± μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA_{1c} που διαρκούν, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Κλινικές δοκιμές φάσης 3 με λιραγλουτίδη σε μονοθεραπεία (52 εβδομάδες) και σε συνδυασμό με από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (26 εβδομάδες)

	N	Μέση αρχική τιμή HbA _{1c} (%)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA _{1c} (%)	Ασθενείς (%) οι οποίοι πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	Μέση αρχική τιμή βάρους (kg)	Μέση μεταβολή βάρους από την αρχική τιμή (kg)
<i>Μονοθεραπεία</i>						
Λιραγλουτίδη 1,2 mg	251	8,18	−0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	−2,05**
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	246	8,19	−1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	−2,45**
Γλιμεπιρίδη 8 mg/ημέρα	248	8,23	−0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Προσθήκη σε μετφορμίνη (2.000 mg/ημέρα)</i>						
Λιραγλουτίδη 1,2 mg	240	8,3	−0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	−2,58**

	N	Μέση αρχική τιμή HbA _{1c} (%)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή HbA _{1c} (%)	Ασθενείς (%) οι οποίοι πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	Μέση αρχική τιμή βάρους (kg)	Μέση μεταβολή βάρους από την αρχική τιμή (kg)
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79 ^{**}
Εικονικό φάρμακο	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Γλιμεπιρίδη 4 mg/ημέρα	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Προσθήκη σε γλιμεπιρίδη (4 mg/ημέρα)						
Λιραγλουτίδη 1,2 mg	228	8,5	-1,08 ^{**}	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32 ^{**}
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	234	8,5	-1,13 ^{**}	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23 ^{**}
Εικονικό φάρμακο	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Ροσιγλιταζόνη 4 mg/ημέρα	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Προσθήκη σε μετφορμίνη (2.000 mg/ημέρα) + ροσιγλιταζόνη (4 mg δύο φορές ημερησίως)						
Λιραγλουτίδη 1,2 mg	177	8,48	-1,48 ^{**}	57,5 ¹	95,3	-1,02 ^{**}
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	178	8,56	-1,48 ^{**}	53,7 ¹	94,9	-2,02 ^{**}
Εικονικό φάρμακο	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Προσθήκη σε μετφορμίνη (2.000 mg/ημέρα) + γλιμεπιρίδη (4 mg/ημέρα)						
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	230	8,3	-1,33 [*]	53,1 ¹	85,8	-1,81 ^{**}
Εικονικό φάρμακο	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Ινσουλίνη glargine ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Προσθήκη σε SGLT2i ± μετφορμίνη (≥ 1.500 mg/ημέρα)						
Λιραγλουτίδη 1,8 mg	203	8,00	-1,02 ^{***}	54,8 ^{***}	91,0	-2,92
Εικονικό φάρμακο	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

- * Ανωτερότητα (p < 0,01) έναντι δραστικού συγκριτικού φαρμάκου
 ** Ανωτερότητα (p < 0,0001) έναντι δραστικού συγκριτικού φαρμάκου
 *** Ανωτερότητα (p < 0,001) έναντι δραστικού συγκριτικού φαρμάκου
 † Μη κατωτερότητα (p < 0,0001) έναντι δραστικού συγκριτικού φαρμάκου
 1 Όλοι οι ασθενείς
 2 Προηγούμενη μονοθεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα
 3 Ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως θεραπεία με δίαιτα
 5 Η προσθήκη λιραγλουτίδης σε SGLT2i ερευνήθηκε σε όλες τις εγκεκριμένες δόσεις του SGLT2i
 4 Η δόση της ινσουλίνης glargine ήταν ανοικτής επισήμανσης και εφαρμόστηκε σύμφωνα με τις Οδηγίες τιτλοποίησης της ινσουλίνης glargine. Η τιτλοποίηση της δόσης της ινσουλίνης glargine πραγματοποιήθηκε από τον ασθενή μετά από οδηγία του ερευνητή:

Κατευθυντήρια γραμμή για την τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine

FPG από αυτομέτρηση	Αύξηση στην δόση της ινσουλίνης glargine (IU)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) Στόχος	Καμία ρύθμιση
> 5,5 και < 6,7 mmol/l (> 100 και < 120 mg/dl)	0 – 2 IU ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^a Σύμφωνα με την εξατομικευμένη σύσταση του ερευνητή στην προηγούμενη επίσκεψη για παράδειγμα η τιτλοποίηση εξαρτιόταν από το εάν ο ασθενής εμφάνισε υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Σε μια κλινική δοκιμή 104 εβδομάδων, το 57% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν ως θεραπεία ινσουλίνη degludec σε συνδυασμό με μετφορμίνη πέτυχαν τον στόχο για HbA_{1c} < 7% και οι εναπομείναντες ασθενείς συνέχισαν σε μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων και τυχαιοποιήθηκαν στην προσθήκη λιραγλουτίδης ή μιας εφάπαξ δόσης ινσουλίνης aspart (με το μεγαλύτερο γεύμα). Στο σχήμα ινσουλίνης degludec + λιραγλουτίδης, η δόση της ινσουλίνης μειώθηκε κατά 20% ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Η προσθήκη της λιραγλουτίδης είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} (-0,73% για την λιραγλουτίδη έναντι 0,40% για το μέσο σύγκρισης) και του σωματικού βάρους (-3,03 έναντι 0,72 kg). Ο ρυθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων (ανά έτος έκθεσης ασθενή) ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος κατά την προσθήκη λιραγλουτίδης σε σύγκριση με την προσθήκη μιας εφάπαξ δόσης ινσουλίνης aspart (1,0 έναντι 8,15, αναλογία: 0,13, 95% CI: 0,08 έως 0,21).

Σε μια κλινική δοκιμή 52 εβδομάδων, η προσθήκη ινσουλίνης detemir σε λιραγλουτίδη 1,8 mg και μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν πετύχαιναν τους γλυκαιμικούς στόχους μόνο με λιραγλουτίδη και μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση 0,54% της HbA_{1c} από την αρχική τιμή της, σε σύγκριση με 0,20% στην ομάδα ελέγχου σε λιραγλουτίδη 1.8 mg και μετφορμίνη. Η απώλεια βάρους διατηρήθηκε. Υπήρξε μια μικρή αύξηση στον αριθμό των ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμικών επεισοδίων (0,23 έναντι 0,03 συμβάντων ανά έτος ασθενή).

Στη δοκιμή LEADER, (βλ. υποενότητα Καρδιαγγειακή αξιολόγηση), 873 ασθενείς λάμβαναν έτοιμο μείγμα ινσουλίνης (με ή χωρίς από του στόματος αντιδιαβητικό(ά) φάρμακο(α)) κατά την έναρξη και τουλάχιστον για τις επόμενες 26 εβδομάδες. Η μέση HbA_{1c} κατά την έναρξη ήταν 8,7% για τη λιραγλουτίδη και το εικονικό φάρμακο. Κατά την εβδομάδα 26, η εκτιμώμενη μέση μεταβολή στην HbA_{1c} ήταν -1,4% και -0,5% για τη λιραγλουτίδη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με εκτιμώμενη διαφορά στη θεραπεία -0,9 [-1,00, -0,70]_{95% CI}. Το προφίλ ασφαλείας της λιραγλουτίδης συνδυασμένης με έτοιμο μείγμα ινσουλίνης ήταν στο σύνολό του συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε για το εικονικό φάρμακο συνδυασμένο με έτοιμο μείγμα ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια διπλά-τυφλή δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της λιραγλουτίδης 1,8 mg έναντι εικονικού φαρμάκου ως προσθήκη σε θεραπεία με ινσουλίνη ή/και από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η λιραγλουτίδη ήταν ανώτερη από τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο στη μείωση της τιμής HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες (-1,05% έναντι -0,38%). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν τιμή HbA_{1c} κάτω από 7% με τη λιραγλουτίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (52,8% έναντι 19,5%). Μια μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες: -2,4 kg με τη λιραγλουτίδη έναντι -1,09 kg με το εικονικό φάρμακο. Υπήρξε ένας συγκρίσιμος κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Το προφίλ ασφαλείας της λιραγλουτίδης ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες με λιραγλουτίδη.

- Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν μείωση στη HbA_{1c}

Η λιραγλουτίδη από μόνη της οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών οι οποίοι πέτυχαν HbA_{1c} ≤ 6,5% σε 52 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν γλιμεπιρίδη (37,6% για 1,8 mg και 28,0% για 1,2 mg έναντι 16,2% για το συγκριτικό φάρμακο).

Η λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, μετφορμίνη και ροσιγλιταζόνη ή SGLT2i ± μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c} ≤ 6,5% στις 26 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ξεχωριστά τα φάρμακα αυτά.

- Γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα

Η μονοθεραπεία με λιραγλουτίδη και η συνδυαστική θεραπεία με ένα ή δύο από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα είχε ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα κατά 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

- Μεταγευματική γλυκόζη

Η λιραγλουτίδη μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη και στα τρία γεύματα της ημέρας κατά 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Λειτουργία β-κυττάρων

Οι κλινικές δοκιμές με λιραγλουτίδη έδειξαν βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, με βάση μετρήσεις όπως ο υπολογισμός του μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία β-κυττάρων (HOMA-B) και ο λόγος προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη. Διαπιστώθηκε βελτίωση της πρώτης και δεύτερης φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά από 52 εβδομάδες με τη λιραγλουτίδη σε ένα υποσύνολο ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (n = 29).

- Σωματικό βάρος

Η θεραπεία με λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη, μετφορμίνη και ροσιγλιταζόνη ή SGLT2i με ή χωρίς μετφορμίνη συσχετίστηκε με μια απώλεια βάρους που διατηρήθηκε στο εύρος από 0,86 kg έως 2,62 kg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια βάρους όσο πιο αυξημένος ήταν ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) κατά την έναρξη.

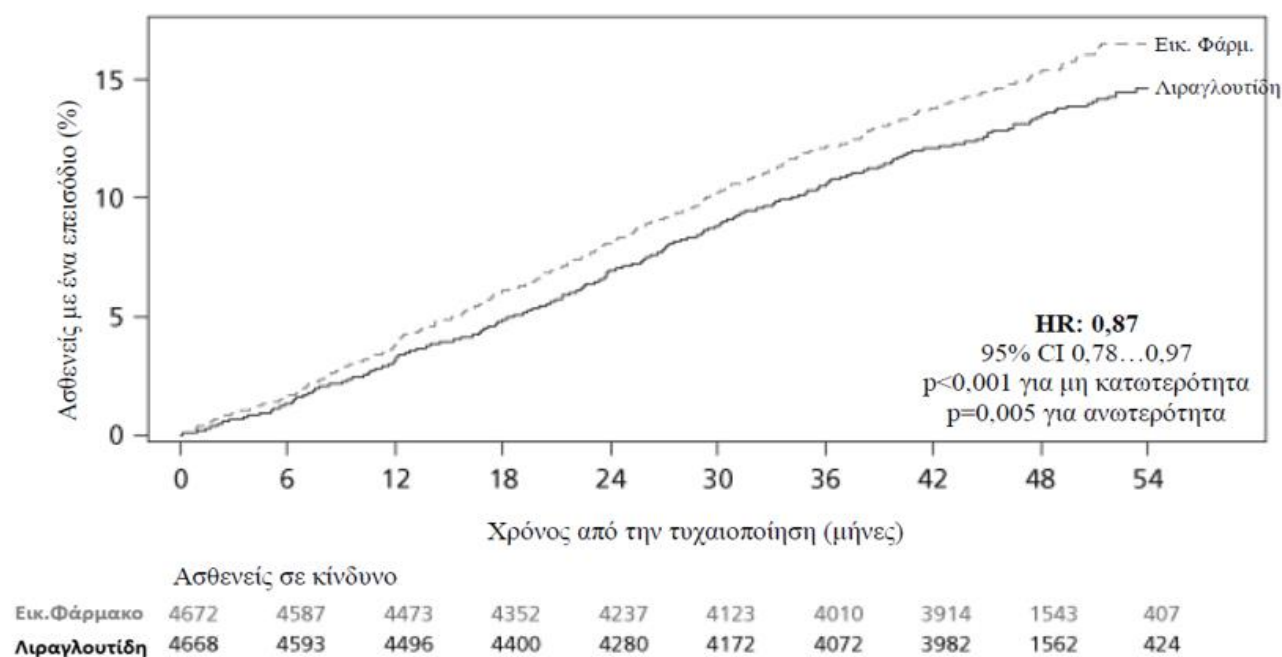
- Καρδιαγγειακή αξιολόγηση

Η ανάλυση post hoc των σοβαρών μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) από όλες τις ενδιάμεσες και μακράς διάρκειας δοκιμές φάσης 2 και 3 (διάρκειας εύρους από 26 και έως 100 εβδομάδες) περιλαμβανομένων 5.607 ασθενών (3.651 εκτέθηκαν στην λιραγλουτίδη), δεν έδειξε καμία αύξηση για καρδιαγγειακό κίνδυνο (αναλογία συχνότητας 0,75 (95% CI 0,35... 1,63)) της λιραγλουτίδης έναντι όλων των προϊόντων σύγκρισης.

Η δοκιμή «LEADER» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή. 9.340 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στη λιραγλουτίδη (4.668) είτε στο εικονικό φάρμακο (4.672), και στις δύο περιπτώσεις επιπροσθέτως των προτύπων φροντίδας των παραγόντων σχετιζόμενων με την HbA1c και τον καρδιαγγειακό (CV) κίνδυνο. Η πρωτεύουσα έκβαση ή η κατάσταση της υγείας στο τέλος της δοκιμής ήταν διαθέσιμη για το 99,7% και το 99,6% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν αντίστοιχα στη λιραγλουτίδη και το εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια παρατήρησης ήταν κατ' ελάχιστο 3,5 χρόνια και έως 5 χρόνια το μέγιστο. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς ≥ 65 ετών ($n = 4.329$) και ≥ 75 ετών ($n = 836$) και ασθενείς με ήπια ($n = 3.907$), μέτρια ($n = 1.934$) ή σοβαρή ($n = 224$) νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση ηλικία ήταν 64 έτη και ο μέσος δείκτης σωματικής μάζας (BMI) ήταν $32,5 \text{ kg/m}^2$. Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 12,8 έτη.

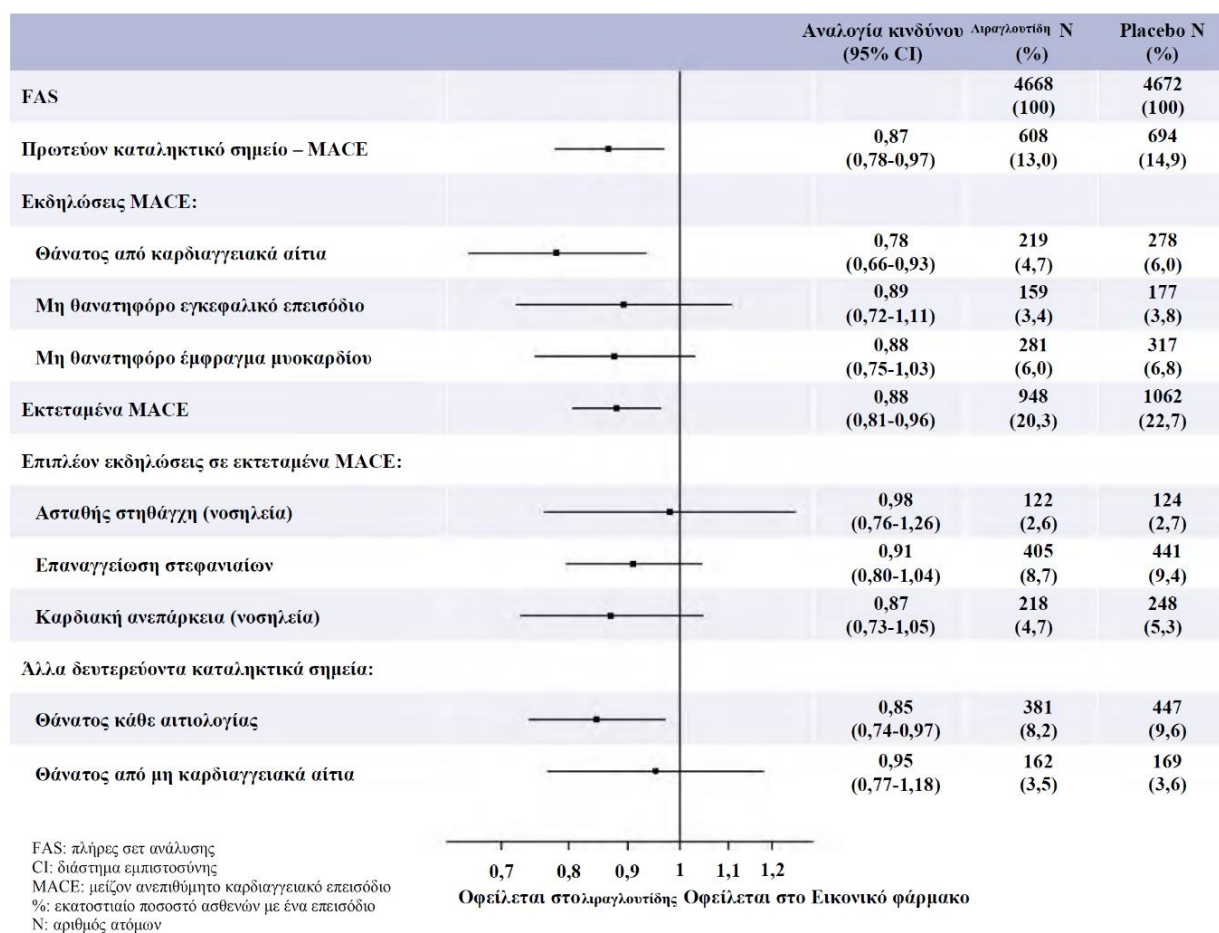
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιωνδήποτε μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE): θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η λιραγλουτίδη ήταν ανώτερη όσον αφορά την πρόληψη MACE έναντι του εικονικού φαρμάκου (Σχήμα 1). Η εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου ήταν σταθερά κάτω από 1 και για τις 3 εκδηλώσεις MACE.

Επίσης, η λιραγλουτίδη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εκτεταμένων MACE (πρωτεύον MACE, ασταθής στηθάγχη που οδηγεί σε νοσηλεία, επαναγγείωση στεφανιαίων ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) και άλλων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (Σχήμα 2).



FAS: πλήρες σετ ανάλυσης.

Σχήμα 1: Χρονοδιάγραμμα Kaplan Meier έως την πρώτη MACE – Πληθυσμός FAS



Σχήμα 2: Διάγραμμα αναλύσεων των επιμέρους τύπων καρδιαγγειακών επεισοδίων – πληθυσμός FAS

Παρατηρήθηκε σημαντική και συνεχής μείωση της HbA_{1c} από την έναρξη έως τον μήνα 36 με τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου, χρησιμοποιούμενων επιπροσθέτως της πρότυπης φροντίδας (-1,16% έναντι -0,77%, εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας [ETD] -0,40% [-0,45, -0,34]). Η ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας με ινσουλίνη μειώθηκε κατά 48% με τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ινσουλίνη κατά την έναρξη (HR 0,52 [0,48, 0,57]).

- **Αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα**

Καθ' όλη τη διάρκεια των δοκιμών φάσης 3α, η λιραγλουτίδη μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,3 έως 6,7 mmHg από την αρχική τιμή κατά μέσο όρο και σε σύγκριση με το δραστικό συγκριτικό φάρμακο η μείωση ήταν 1,9 έως 4,5 mmHg. Παρατηρήθηκε μέση αύξηση στην καρδιακή συχνότητα από την αρχική τιμή της τάξης των 2 έως 3 παλμών ανά λεπτό με τη λιραγλουτίδη σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές συμπεριλαμβανομένης της LEADER. Στη δοκιμή LEADER, δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη κλινική επίδραση της αυξημένης καρδιακής συχνότητας στον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

- **Μικροαγγειακή αξιολόγηση**

Στη δοκιμή LEADER, τα μικροαγγειακά συμβάντα περιλάμβαναν εκβάσεις νεφροπάθειας και αμφιβληστροπάθειας. Η ανάλυση του χρονικού διαστήματος έως το πρώτο μικροαγγειακό συμβάν για τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου είχε HR 0,84 [0,73, 0,97]. Το HR για τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,78 [0,67, 0,92] για το χρονικό διάστημα έως το πρώτο συμβάν νεφροπάθειας και 1,15 [0,87, 1,52] για το χρονικό διάστημα έως το πρώτο συμβάν αμφιβληστροπάθειας.

- **Ανοσογονικότητα**

Σε συμφωνία με τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πρωτεΐνες ή πεπτίδια, οι ασθενείς μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της λιραγλουτίδης. Κατά μέσο όρο, το 8,6% των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα. Η ανάπτυξη αντισωμάτων δε συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια διπλά τυφλή μελέτη η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λιραγλουτίδης 1,8 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προσθήκη σε μετορμίνη ± ινσουλίνη σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2, η λιραγλουτίδη ήταν ανώτερη της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ως προς τη μείωση της HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες (-1,06, [-1,65, 0,46]). Η διαφορά της θεραπείας ως προς την HbA_{1c} ήταν 1,3% μετά από επιπρόσθετη επέκταση ανοιχτής επισήμανσης 26 εβδομάδων, επιβεβαιώνοντας τον διατηρούμενο γλυκαιμικό έλεγχο με τη λιραγλουτίδη.

Το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της λιραγλουτίδης ήταν συγκρίσιμο με το παρατηρηθέν στον πληθυσμό ενηλίκων που έλαβε θεραπεία με λιραγλουτίδη. Βάσει του επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου ή της ανεκτικότητας, 30% των ατόμων της δοκιμής παρέμειναν σε δόση 0,6 mg, 17% αύξησαν σταδιακά τη δόση στα 1,2 mg και 53% αύξησαν σταδιακά τη δόση στα 1,8 mg.

Άλλα κλινικά δεδομένα

Σε μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λιραγλουτίδης (1,2 mg και 1,8 mg) και της σιταγλιπτίνης (ένας αναστολέας του DPP-4, 100 mg) σε ανεπαρκώς ρυθμιζόμενους ασθενείς σε αγωγή με μετορμίνη (μέση HbA_{1c} 8,5%), η λιραγλουτίδη και στις δύο δόσεις υπερτερούσε στατιστικά της αγωγής με σιταγλιπτίνη στη μείωση της HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες (-1,24%, -1,50% έναντι -0,90%, p< 0,0001). Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λιραγλουτίδη είχαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη (-2,9 kg και -3,4 kg έναντι -1,0 kg, p< 0,0001). Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν αγωγή με λιραγλουτίδη εμφάνισαν παροδική ναυτία έναντι των ατόμων που έλαβαν αγωγή με σιταγλιπτίνη (20,8% και 27,1% για την λιραγλουτίδη έναντι 4,6% για

τη σιταγλιπτίνη). Οι μειώσεις της HbA_{1c} και η ανωτερότητα έναντι της σιταγλιπτίνης που παρατηρήθηκε μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας με λιραγλουτίδη (1,2 mg και 1,8 mg) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας (-1,29% και -1,51% έναντι -0,88%, $p < 0,0001$). Η μετάταξη ασθενών από τη σιταγλιπτίνη στη λιραγλουτίδη μετά από αγωγή 52 εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα μια επιπρόσθετη και στατιστικώς σημαντική μείωση της HbA_{1c} (-0,24% και -0,45%, 95% CI: -0,41 έως -0,07 και -0,67 έως -0,23) στην εβδομάδα 78, αλλά δεν ήταν διαθέσιμη μια επίσημη ομάδα ελέγχου.

Σε μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λιραγλουτίδης 1,8 mg μια φορά ημερησίως και της εξενατίδης 10 mcg δύο φορές ημερησίως σε ανεπαρκώς ρυθμιζόμενους ασθενείς σε αγωγή με μετφορμίνη ή/και σουλφονουρία (μέση HbA_{1c} 8,3%), η λιραγλουτίδη υπερτερούσε στατιστικά της αγωγής με εξενατίδη στη μείωση της HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες (-1,12% έναντι -0,79%, εκτιμώμενη διαφορά της θεραπείας: -0,33, 95% CI: -0,47 έως -0,18). Επιτεύχθηκε HbA_{1c} κάτω του 7% σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς με την λιραγλουτίδη σε σύγκριση με την εξενατίδη (54,2% έναντι 43,4%, $p = 0,0015$). Και οι δύο αγωγές είχαν ως αποτέλεσμα μείωση του μέσου σωματικού βάρους κατά περίπου 3 kg. Η μετάταξη των ασθενών από εξενατίδη σε λιραγλουτίδη μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας, είχε ως αποτέλεσμα μια περαιτέρω και στατιστικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 έως -0,24) την εβδομάδα 40, αλλά δεν ήταν διαθέσιμη μια επίσημη ομάδα ελέγχου. Κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων, υπήρξαν 12 σοβαρά συμβάματα σε 235 ασθενείς (5,1%) που χρησιμοποιούσαν λιραγλουτίδη, ενώ υπήρξαν 6 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους 232 ασθενείς (2,6%) που χρησιμοποιούσαν εξενατίδη. Δεν υπήρχε σταθερό πρότυπο σε σχέση με την κατηγορία οργανικού συστήματος των συμβαμάτων.

Σε μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λιραγλουτίδης 1,8 mg με λιξιςενατίδη 20 mcg σε 404 ανεπαρκώς ρυθμιζόμενους ασθενείς σε αγωγή με μετφορμίνη (μέση HbA_{1c} 8,4%), η λιραγλουτίδη υπερτερούσε της λιξιςενατίδης στη μείωση της HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας (-1,83% έναντι -1,21%, $p < 0,0001$). Επιτεύχθηκε HbA_{1c} κάτω του 7% σε σημαντικά περισσότερους ασθενείς με την λιραγλουτίδη σε σύγκριση με τη λιξιςενατίδη (74,2% έναντι 45,5%, $p < 0,0001$), καθώς και για τον στόχο HbA_{1c} κάτω από ή ίσο με 6,5% (54,6% έναντι 26,2%, $p < 0,0001$). Και στα δύο σκέλη θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους (-4,3 kg με την λιραγλουτίδη και -3,7 kg με τη λιξιςενατίδη). Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη θεραπεία με λιραγλουτίδη (43,6% έναντι 37,1%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της λιραγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση είναι αργή, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση 8-12 ώρες μετά τη δόση. Η εκτιμώμενη μέγιστη συγκέντρωση λιραγλουτίδης ήταν 9,4 nmol/l (μέσο σωματικό βάρος περίπου 73 kg) για υποδόρια εφάπαξ δόση 0,6 mg λιραγλουτίδης. Με δόση 1,8 mg λιραγλουτίδης, η μέση συγκέντρωση λιραγλουτίδης σε σταθερή κατάσταση ($AUC_{\tau/24}$) προσέγγισε περίπου την τιμή 34 nmol/l (μέσο σωματικό βάρος περίπου 76 kg). Η έκθεση της λιραγλουτίδης μειώνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η έκθεση της λιραγλουτίδης αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση. Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός του ιδίου ατόμου για την τιμή AUC της λιραγλουτίδης ήταν 11% μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λιραγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 55%.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 11-17 l. Ο μέσος όγκος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση λιραγλουτίδης είναι 0,07 l/kg. Η λιραγλουτίδη δεσμεύεται εκτεταμένα στις πρωτεΐνες πλάσματος (> 98%).

Βιομετασχηματισμός

Στη διάρκεια του 24 ώρου, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης [³H]-λιραγλουτίδης σε υγιή άτομα, το κύριο συστατικό στο πλάσμα ήταν άθικτη λιραγλουτίδη. Ανιχνεύτηκαν δύο μεταβολίτες πλάσματος ήσσονος σημασίας ($\leq 9\%$ και $\leq 5\%$ της συνολικής έκθεσης στη ραδιενέργεια του πλάσματος). Η λιραγλουτίδη μεταβολίζεται με παρόμοιο τρόπο όπως μεγάλες πρωτεΐνες, χωρίς να έχει ανιχνευθεί κάποιο συγκεκριμένο όργανο ως κύρια οδός απέκκρισης.

Αποβολή

Μετά από δόση [³H]-λιραγλουτίδης, δεν ανιχνεύτηκε άθικτη λιραγλουτίδη σε ούρα ή κόπρανα. Μόνο ένα μικρό τμήμα της χορηγούμενης ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως μεταβολίτες σχετιζόμενοι με τη λιραγλουτίδη στα ούρα ή τα κόπρανα (6% και 5%, αντίστοιχα). Η ραδιενέργεια στα ούρα και τα κόπρανα απεκκρίθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6-8 ημερών και αντιστοιχούσε σε τρεις ήσσονος σημασίας μεταβολίτες, αντίστοιχα.

Η μέση κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης λιραγλουτίδης είναι περίπου 1,2 l/h με χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης 13 ώρες περίπου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής μελέτης σε υγιή άτομα και μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης δεδομένων πληθυσμού ασθενών (18 έως 80 ετών).

Φύλο

Το φύλο δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης δεδομένων πληθυσμού αρρένων και θήλεων ασθενών και μιας φαρμακοκινητικής μελέτης σε υγιή άτομα.

Εθνική προέλευση

Η εθνική προέλευση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που συμπεριλάμβανε Λευκούς, Μαύρους, Ασιάτες και Λατίνους ασθενείς.

Παχυσαρκία

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδεικνύει ότι ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης εκτιμήθηκε σε άτομα με διαφορετικό βαθμό έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας σε μια δοκιμή εφάπαξ δόσης. Η έκθεση στη λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 13-23% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Η έκθεση ήταν σημαντικά χαμηλότερη (44%) σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Ταξινόμηση κατά Child Pugh > 9).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη λιραγλουτίδη ήταν μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση στη λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 33%, 14%, 27% και 26% σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης, CrCl 50-80 ml/min), μέτρια (CrCl 30-50 ml/min) και σοβαρή (CrCl < 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία και σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση, αντίστοιχα.

Παρομοίως, σε μια κλινική δοκιμή 26 εβδομάδων, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-59 ml/min, βλ. παράγραφο 5.1) είχαν 26% μικρότερη έκθεση στη λιραγλουτίδη σε σύγκριση με μια ξεχωριστή δοκιμή, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό με διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 10 ετών και άνω. Η έκθεση της λιραγλουτίδης σε εφήβους και παιδιά ήταν συγκρίσιμη με την παρατηρηθείσα στον πληθυσμό ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας.

Παρατηρήθηκαν μη θανατηφόροι όγκοι C-κυττάρων θυροειδή σε μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους και ποντικούς. Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκε κανένα επίπεδο μη παρατηρηθείσας ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL). Οι όγκοι αυτοί δεν παρατηρήθηκαν σε πιθήκους που έλαβαν αγωγή για 20 μήνες. Τα ευρήματα αυτά στα τροφικά προκαλούνται από έναν μη γονοτοξικό μηχανισμό που συντελείται ειδικά μέσω του υποδοχέα του GLP-1, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα τα τροφικά. Η σχετικότητα για τον άνθρωπο πιθανώς είναι χαμηλή αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Δε διαπιστώθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία.

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα, αλλά ελαφρώς αυξημένο ποσοστό πρόωρων εμβρυϊκών θανάτων με την υψηλότερη δόση. Η χορήγηση λιραγλουτίδης κατά το μέσο της κύησης προκάλεσε μείωση του μητρικού βάρους και της εμβρυϊκής ανάπτυξης με διαφορετικές επιδράσεις στη θωρακική κοιλότητα των αρουραίων και σκελετικές μεταβολές στο κουνέλι. Η νεογνική ανάπτυξη μειώθηκε σε αρουραίους που εκτέθηκαν σε λιραγλουτίδη και συνεχίστηκε μετά τον απογαλακτισμό στην ομάδα υψηλής δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν η μείωση της νεογνικής ανάπτυξης προκαλείται από μειωμένη πρόσληψη γάλακτος εξαιτίας άμεσης επίδρασης του GLP-1 ή από μειωμένη παραγωγή γάλακτος από τη μητέρα λόγω μειωμένης πρόσληψης θερμίδων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Δινδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο
Φαινόλη
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ουσίες που προστίθενται στο Liraglutide STADA μπορεί να προκαλέσουν αποδόμηση της λιραγλουτίδης. Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Μετά την πρώτη χρήση: 1 μήνας

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε μακριά από τον θάλαμο κατάψυξης.

Μετά την πρώτη χρήση: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C ή φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Να τοποθετείτε πάντα το πόμα στη συσκευή τύπου πένας, για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγιο (γυαλί τύπου 1) με έμβολο (βρωμοβουτύλιο) και πολυστρωματικό ελαστικό φύλλο που περιέχονται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων μίας χρήσης από ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο, πολυακετάλη και πολυκυκλοεξυλενοδιμεθυλοτερεφθαλικό εστέρα.

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει 3 ml διαλύματος παρέχοντας 30 δόσεις των 0,6 mg, 15 δόσεις των 1,2 mg ή 10 δόσεις των 1,8 mg.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2, 3, 5 ή 10 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν δεν είναι διαυγές και άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο. Το Lirglutide STADA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει καταψυχθεί.

Το Lirglutide STADA μπορεί να χορηγηθεί με βελόνες μίας χρήσης μήκους όχι μεγαλύτερου από 8 mm και πάχους όχι μεγαλύτερο από 32G.

Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται.

Πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να απορρίπτει τη βελόνα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις μετά από κάθε ένεση και να φυλάσσει την πένα χωρίς τη βελόνα ένεσης προσαρτημένη. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η μόλυνση, η λοίμωξη και η διαρροή. Επίσης διασφαλίζεται η ακρίβεια της δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2037/001-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Ισπανία

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel, Hessen
Γερμανία

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Αυστρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Liraglutide STADA 6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
λιραγλουτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 6 mg λιραγλουτίδης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 18 mg
λιραγλουτίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Προπυλενογλυκόλη, διυδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, φαινόλη, υδροχλωρικό οξύ/υδροξείδιο του
νατρίου (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 συσκευή τύπου πέννας
2 συσκευές τύπου πέννας
3 συσκευές τύπου πέννας
5 συσκευές τύπου πέννας
10 συσκευές τύπου πέννας

Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 3 ml διαλύματος, παρέχοντας 30 δόσεις των 0,6 mg, 15 δόσεις
των 1,2 mg ή 10 δόσεις των 1,8 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Υποδόρια χρήση.

Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μη φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας με τη βελόνα προσαρτημένη.
Για χρήση από ένα μόνο άτομο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε τη συσκευή τύπου πέννας 1 μήνα μετά την πρώτη χρήση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά την πρώτη χρήση της συσκευής τύπου πέννας, φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C ή σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Τοποθετείτε πάντα το πόμα της συσκευής τύπου πέννας για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2037/001 - 1 x 3 ml

EU/1/26/2037/002 - 2 x 3 ml

EU/1/26/2037/003 - 3 x 3 ml

EU/1/26/2037/004 - 5 x 3 ml

EU/1/26/2037/005 - 10 x 3 ml

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Liraglutide STADA 6 mg/ml ενέσιμο
λιραγλουτίδη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Liraglutide STADA 6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας λιραγλουτίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Liraglutide STADA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Liraglutide STADA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Liraglutide STADA και ποια είναι η χρήση του

Το Liraglutide STADA περιέχει τη δραστική ουσία λιραγλουτίδη. Βοηθάει τον οργανισμό σας να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μόνο όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι πολύ υψηλά. Επίσης, επιβραδύνει τη διέλευση τροφής μέσω του στομάχου σας και μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη καρδιοπάθειας.

Το Liraglutide STADA χρησιμοποιείται μόνο του εάν το σάκχαρο του αίματός σας δεν ελέγχεται κατάλληλα μόνο με δίαιτα και άσκηση και δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μετφορμίνη (ένα άλλο φάρμακο για τον διαβήτη).

Το Liraglutide STADA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον διαβήτη όταν αυτά δεν είναι αρκετά για να ελέγξουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- από στόματος αντιδιαβητικά (όπως μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, σουλφονυλουρία, αναστολέας 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2i)) ή/και ινσουλίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA

Μη χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λιραγλουτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας:

- πριν χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA.
- εάν έχετε ή είχατε μια ασθένεια του παγκρέατος.

Εάν γνωρίζετε ότι πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση με αναισθησία (ύπνος), παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ότι παίρνετε το Liraglutide STADA.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (το σώμα σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη) ή διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη με υψηλό σάκχαρο του αίματος και αύξηση στην προσπάθεια για αναπνοή). Δεν είναι ινσουλίνη και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο ινσουλίνης.

Η χρήση του Liraglutide STADA δε συνιστάται εάν είστε σε διαδικασία αιμοκάθαρσης.

Η χρήση του Liraglutide STADA δε συνιστάται εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατοπάθεια.

Η χρήση του Liraglutide STADA δε συνιστάται εάν έχετε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα στο στομάχι ή στο έντερο, το οποίο συντελεί στην καθυστερημένη κένωση του στομάχου (καλείται γαστροπάρεση), ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Εάν έχετε συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας, όπως παρατεταμένο σοβαρό πόνο στο στομάχι, πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αμέσως (βλ. παράγραφο 4).

Εάν έχετε νόσο του θυρεοειδή συμπεριλαμβανομένων οζιδίων του θυρεοειδή και μεγέθυνση του θυρεοειδή αδένα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Liraglutide STADA, ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις, να παρατηρήσετε απώλεια υγρών/αφυδάτωση, π.χ. σε περίπτωση εμέτου, ναυτίας και διάρροιας. Είναι σημαντικό να αποφύγετε την αφυδάτωση πίνοντας άφθονα υγρά. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Liraglutide STADA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Άλλα φάρμακα και Liraglutide STADA

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- Σουλφονουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιβενκλαμίδη) ή ινσουλίνη. Ενδέχεται να πάθετε υπογλυκαιμία (χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα) όταν χρησιμοποιείτε το Liraglutide STADA σε συνδυασμό με σουλφονουρία ή ινσουλίνη, καθώς οι σουλφονουρίες και η ινσουλίνη αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Όταν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε για πρώτη φορά αυτά τα φάρμακα μαζί, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να μειώσετε τη δόση της σουλφονουρίας ή της ινσουλίνης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4 για τα προειδοποιητικά σημεία εμφάνισης χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Εάν παίρνετε επίσης σουλφονουρία (όπως η γλιμεπιρίδη ή η γλιβενκλαμίδη) ή ινσουλίνη, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας πει να ελέγχετε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό θα βοηθήσει τον γιατρό σας να αποφασίσει εάν η δόση της σουλφονουρίας ή της ινσουλίνης χρειάζεται να αλλάξει.
- Εάν χρησιμοποιείτε ινσουλίνη, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πώς να μειώσετε τη δόση της και θα σας συστήσει να παρακολουθείτε πιο συχνά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, προκειμένου να αποφύγετε την υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα) και τη διαβητική κετοξέωση (επιπλοκή του διαβήτη που προκύπτει όταν το σώμα αδυνατεί να διασπάσει τη γλυκόζη λόγω ανεπαρκούς ινσουλίνης).
- Βαρφαρίνη ή λοιπά από στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Ενδέχεται να απαιτείται συχνότερη εξέταση του αίματός σας για να καθοριστεί η ικανότητα του αίματός σας να πήζει.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Το Liraglutide STADA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης επειδή δεν είναι γνωστό εάν μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.

Δεν είναι γνωστό, εάν η λιραγλουτίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) ενδέχεται να μειώσουν την ικανότητα συγκέντρωσής σας. Αποφύγετε την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, εάν εμφανίσετε σημεία υπογλυκαιμίας. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4 για τα προειδοποιητικά σημεία του χαμηλού σακχάρου στο αίμα. Παρακαλείστε να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ζήτημα αυτό.

Το Liraglutide STADA περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η αρχική δόση είναι 0,6 mg μία φορά ημερησίως, για μία εβδομάδα τουλάχιστον.
- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πότε πρέπει να αυξήσετε τη δόση στα 1,2 mg μία φορά ημερησίως.
- Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συμβουλευθεί να αυξήσετε περαιτέρω τη δόση στα 1,8 mg μία φορά ημερησίως, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σας με τη δόση των 1,2 mg.

Μην αλλάζετε τη δόση σας, παρά μόνο εάν ο γιατρός σας σας το ζητήσει.

Το Liraglutide STADA χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Μην κάνετε την ένεση ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Τα καλύτερα σημεία για την ένεση είναι το εμπρόσθιο μέρος των μηρών σας, το εμπρόσθιο μέρος της μέσης σας (κοιλιά) ή ο βραχίονάς σας. Αλλάζετε κάθε μέρα το σημείο όπου χορηγείτε την ένεση για να περιορίσετε τον κίνδυνο ανάπτυξης εξογκωμάτων.

Μπορείτε να κάνετε την ένεση οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Όταν επιλέξετε την ώρα της ημέρας που σας εξυπηρετεί περισσότερο, είναι προτιμότερο να κάνετε την ένεση του Liraglutide STADA περίπου την ίδια ώρα της ημέρας.

Πριν χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας για πρώτη φορά, ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος θα σας δείξει πώς να τη χρησιμοποιήσετε. Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης παρέχονται στην πίσω πλευρά του παρόντος φυλλαδίου.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Liraglutide STADA από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Liraglutide STADA από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να χρειαστείτε άμεση θεραπευτική αγωγή. Ενδέχεται να προκληθεί ναυτία, έμετος, διάρροια ή χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία). Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4 για προειδοποιητικά σημεία χαμηλού σακχάρου αίματος.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Liraglutide STADA

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση, χρησιμοποιήστε το Liraglutide STADA μόλις το θυμηθείτε.

Ωστόσο, εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την κανονική ώρα χρήσης του Liraglutide STADA, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Κατόπιν, πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα ως συνήθως.

Μην πάρετε πρόσθετη δόση ή μην αυξήσετε τη δόση την επόμενη ημέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Liraglutide STADA

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Liraglutide STADA χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να το χρησιμοποιείτε, ενδέχεται να αυξηθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Υπογλυκαιμία (χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα). Τα προειδοποιητικά σημεία των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα ενδέχεται να εμφανιστούν αιφνίδια και μπορεί να περιλαμβάνουν: κρύος ιδρώτας, ωχρότητα του δέρματος, πονοκέφαλος, ταχυπαλμία, αίσθημα ναυτίας, αίσθημα μεγάλης πείνας, προσωρινές διαταραχές της όρασης, υπνηλία, αδυναμία, εκνευρισμός, αίσθηση άγχους, σύγχυση, δυσκολία στη συγκέντρωση, ρίγος. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τι πρέπει να κάνετε εάν παρατηρήσετε αυτά τα προειδοποιητικά σημεία. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί εάν λαμβάνετε επίσης κάποια σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας για αυτά τα φάρμακα πριν αρχίσετε τη χρήση του Liraglutide STADA.

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- Μια σοβαρή μορφή αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλακτική αντίδραση) με επιπρόσθετα συμπτώματα όπως αναπνευστικά προβλήματα, πρήξιμο του λαιμού και του προσώπου, ταχύς καρδιακός ρυθμός, κτλ. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να ενημερώσετε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.
- Εντερική απόφραξη. Μια σοβαρή μορφή δυσκοιλιότητας με επιπρόσθετα συμπτώματα όπως πόνος στο στομάχι, πρήξιμο, έμετος κλπ.

Πολύ σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους

- Περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Η παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι μια σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή ιατρική κατάσταση. Διακόψτε τη λήψη του Liraglutide STADA και συμβουλευθείτε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω:

Σοβαρός και επίμονος πόνος στη κοιλιακή χώρα (στομάχι) ο οποίος μπορεί να φθάσει έως την πλάτη σας, καθώς και ναυτία και έμετος, διότι θα μπορούσαν να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Ναυτία (τάση για έμετο). Συνήθως εξαλείφεται με την πάροδο του χρόνου.
- Διάρροια. Συνήθως εξαλείφεται με την πάροδο του χρόνου.

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Έμετος

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Liraglutide STADA, ενδέχεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, να παρατηρήσετε απώλεια υγρών/αφυδάτωση, π.χ. σε περίπτωση εμέτου, ναυτίας και διάρροιας. Είναι σημαντικό να αποφεύγετε την αφυδάτωση πίνοντας άφθονα υγρά.

- Πονοκέφαλος
- Δυσπεψία
- Φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα). Τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο στο στομάχι, ναυτία και έμετο
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ). Τα σημεία περιλαμβάνουν καυσalgία
- Άλγος ή διόγκωση του στομάχου (κοιλιά)
- Κοιλιακή ενόχληση
- Δυσκοιλιότητα
- Αέρια (μετεωρισμός)
- Μειωμένη όρεξη
- Βρογχίτιδα
- Κοινό κρυολόγημα
- Ζάλη
- Αύξηση παλμών
- Κόπωση
- Οδονταλγία
- Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως μώλωπας, πόνος, ερύθημα, κνησμός και εξάνθημα)
- Αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων (όπως η λιπάση και η αμυλάση).

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Αλλεργικές αντιδράσεις όπως κνησμός (φαγούρα) και κνίδωση (ένα είδος δερματικού εξανθήματος)
- Αφυδάτωση, μερικές φορές μαζί με ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας
- Αίσθημα κακουχίας (αίσθημα δυσφορίας)
- Χολόλιθοι
- Χοληδόχος κύστη με φλεγμονή
- Αλλαγή στη γεύση των πραγμάτων
- Καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου.

Μη γνωστής συχνότητας: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Ενδέχεται να σχηματιστούν εξογκώματα κάτω από το δέρμα λόγω συσσώρευσης μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται αμυλοειδές (δερματική αμυλοείδωση, δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνει αυτό).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Liraglutide STADA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της συσκευής τύπου πένας και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Πριν το άνοιγμα:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε. Να φυλάσσετε σε σημείο μακριά από τον καταψύκτη.

Κατά τη χρήση:

Μπορείτε να διατηρήσετε τη συσκευή τύπου πένας για 1 μήνα όταν τη φυλάσσετε σε θερμοκρασία

μικρότερη των 30 °C ή σε ψυγείο (2 °C-8 °C), μακριά από τον καταψύκτη. Μην καταψύχετε. Όταν δε χρησιμοποιείτε την συσκευή τύπου πέννας, τοποθετήστε το πώμα στη συσκευή τύπου πέννας για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Liraglutide STADA

- Η δραστική ουσία είναι η λιραγλουτίδη. 1 ml διαλύματος για ένεση περιέχει 6 mg λιραγλουτίδης. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 18 mg λιραγλουτίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι προπυλενογλυκόλη, διυδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, φαινόλη, υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Liraglutide STADA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Liraglutide STADA παρέχεται ως διαυγές και άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 3 ml διαλύματος, παρέχοντας 30 δόσεις των 0,6 mg, 15 δόσεις των 1,2 mg ή 10 δόσεις των 1,8 mg.

Το Liraglutide STADA διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 3, 5 ή 10 συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Γερμανία

Παρασκευαστής

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Γερμανία

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Ισπανία

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna
Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 372 53072153

Ελλάδα

FARAN S.A.
Τηλ: +30 2106254175

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404+

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

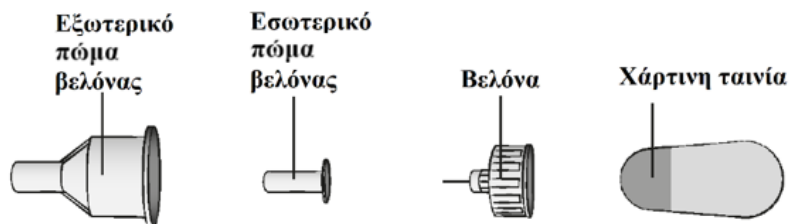
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

**ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ
ΠΕΝΑΣ
LIRAGLUTIDE STADA**

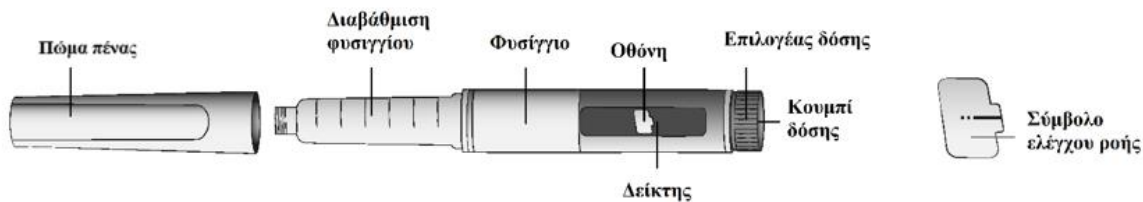
Διαβάστε προσεκτικά τις παρούσες οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε τη συσκευή σας τύπου πένας.

Η συσκευή τύπου πένας παρέχεται με 18 mg λιραγλουτίδης. Μπορείτε να επιλέξετε δόσεις των 0,6 mg, 1,2 mg και 1,8 mg. Η συσκευή τύπου πένας έχει σχεδιαστεί για χρήση με τις βελόνες για ένεση μίας χρήσης με μήκος όχι μεγαλύτερο από 8 mm και πάχος όχι μεγαλύτερο από 32G (0,25/0,23 mm).

Βελόνα (παράδειγμα)



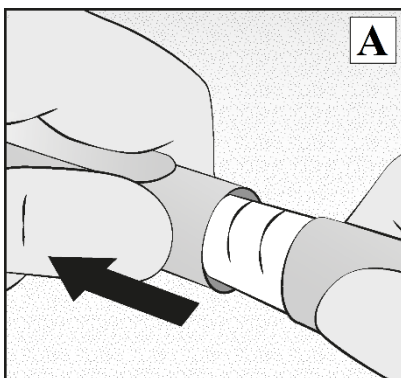
Συσκευή τύπου πένας Liraglutide STADA

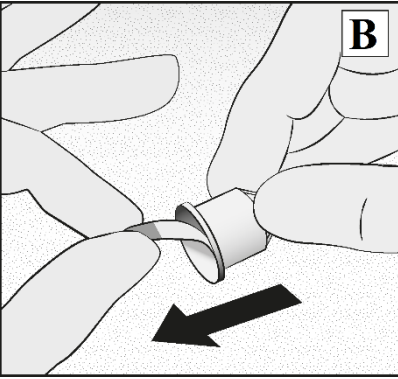
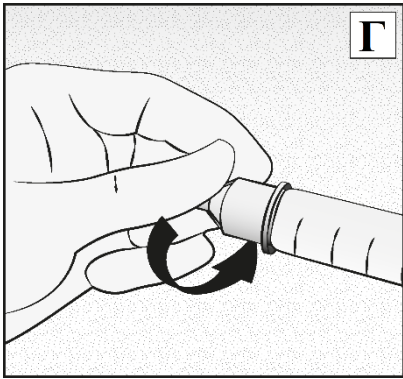
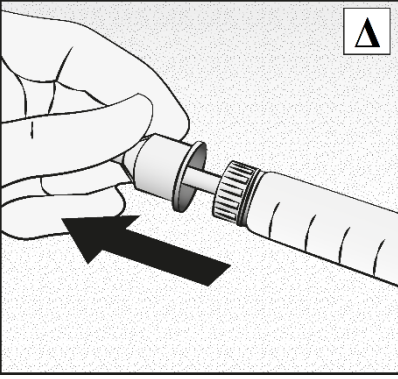
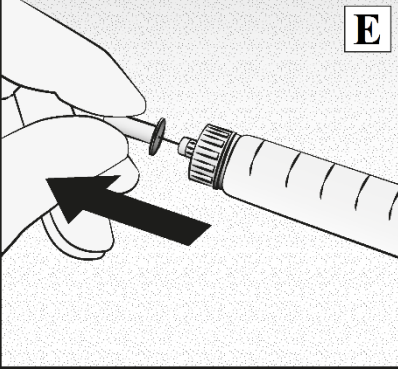


**Προετοιμασία της συσκευής
σας τύπου πένας**

Ελέγξτε την ονομασία και την έγχρωμη ετικέτα της συσκευής τύπου πένας σας για να βεβαιωθείτε ότι περιέχει λιραγλουτίδη. Η χρήση λανθασμένου φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει σοβαρό κίνδυνο.

Αφαιρέστε το πώμα της συσκευής τύπου πένας.



Αφαιρέστε τη χάρτινη προστατευτική ταινία από μια νέα βελόνα μίας χρήσης. Βιδώστε τη βελόνα ίσια και σφιχτά πάνω στη συσκευή τύπου πένας.	 
Βγάλτε το εξωτερικό πώμα της βελόνας και κρατήστε το για αργότερα.	
Βγάλτε το εσωτερικό πώμα της βελόνας και απορρίψτε το.	
⚠ Να χρησιμοποιείτε πάντα μια νέα βελόνα για κάθε ένεση. Αυτό μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης, λοίμωξης, διαρροής λιραγλουτίδης, φραγμένων βελονών και ανακριβούς δοσολογίας. ⚠ Προσέξτε να μη λυγίσει ή υποστεί άλλη ζημιά η βελόνα. ⚠ Ποτέ μην προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το εσωτερικό πώμα της βελόνας πίσω στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε από τη βελόνα.	
Φροντίδα της συσκευής σας τύπου πένας • Μην προσπαθήσετε να επισκευάσετε τη συσκευή τύπου πένας ή να την αποσυναρμολογήσετε. • Φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένας μακριά από σκόνη, ρύπους και υγρά κάθε είδους. • Καθαρίστε τη συσκευή τύπου πένας με ένα πανί εμποτισμένο με ένα ήπιο απορρυπαντικό. • • Μην επιχειρήσετε να την πλύνετε, να τη βυθίσετε σε υγρό ή να τη λιπάνετε, διότι ενδέχεται να της προκαλέσετε βλάβη.	

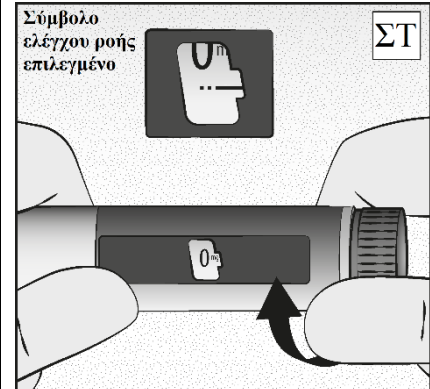
⚠ Σημαντικές πληροφορίες

- Μη μοιράζετε τη συσκευή σας τύπου πέννας ή τις βελόνες σας με οποιονδήποτε άλλο.
- Κρατήστε τη συσκευή τύπου πέννας σας σε σημείο που δεν μπορούν να προσεγγίσουν άλλοι, ιδιαίτερα τα παιδιά.
- Αλλάζετε κάθε μέρα το σημείο όπου χορηγείτε την ένεση για να περιορίσετε τον κίνδυνο ανάπτυξης εξογκωμάτων.

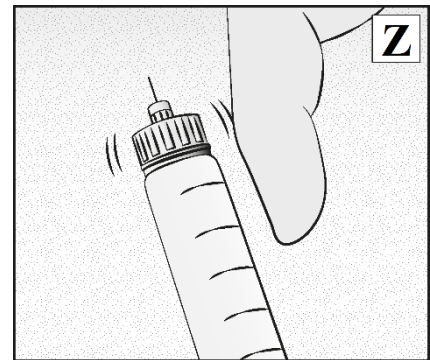
Σε κάθε νέα συσκευή τύπου πέννας, ελέγξτε τη ροή

Ελέγξτε τη ροή πριν κάνετε την πρώτη ένεση με κάθε νέα συσκευή τύπου πέννας. Εάν η συσκευή σας τύπου πέννας χρησιμοποιείται ήδη, ανατρέξτε στο βήμα Θ, 'Επιλογή της δόσης σας'.

Στρέψτε τον επιλογέα δόσης μέχρις ότου το σύμβολο ελέγχου ροής ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη.



Κρατήστε τη συσκευή τύπου πέννας με τη βελόνα προς τα επάνω. Χτυπήστε απαλά το φυσιγγίο με το δάχτυλό σας μερικές φορές. Με αυτόν τον τρόπο οι φυσαλίδες αέρα συγκεντρώνονται στο επάνω μέρος του φυσιγγίου.

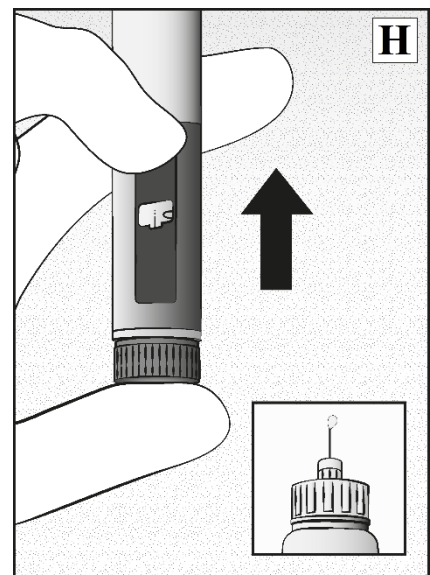


Κρατώντας τη βελόνα προς τα επάνω, πιάστε το κουμπί δόσης μέχρις ότου η τιμή 0 mg ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη.

Θα εμφανιστεί μια σταγόνα λιραγλουτίδης στην άκρη της βελόνας. Εάν δεν εμφανιστεί σταγόνα, επαναλάβετε τα βήματα **ΣΤ** έως **Η** το πολύ τέσσερις φορές.

Εάν εξακολουθείτε να μη βλέπετε καμία σταγόνα λιραγλουτίδης, αλλάξτε τη βελόνα και επαναλάβετε τα βήματα **ΣΤ** έως **Η** μία ακόμη φορά.

Μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας εάν εξακολουθεί να μην εμφανίζεται μια σταγόνα λιραγλουτίδης. Αυτό καταδεικνύει ότι η συσκευή τύπου πέννας είναι ελαττωματική και πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια νέα.



⚠ Σε περίπτωση που η συσκευή τύπου πέννας σας έπεσε σε σκληρή επιφάνεια ή υποπτεύεστε ότι υπάρχει πρόβλημα, να τοποθετείτε πάντα μια νέα βελόνα μίας χρήσης και να ελέγχετε τη ροή πριν από την ένεση.

Επιλογή της δόσης σας

Ελέγχετε πάντα ότι ο δείκτης είναι ευθυγραμμισμένος με την τιμή 0 mg.

Στρέψτε τον επιλογέα δόσης μέχρις ότου η επιθυμητή δόση ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη (0,6 mg, 1,2 mg ή 1,8 mg).

Σε περίπτωση που επιλέξετε μια εσφαλμένη δόση κατά λάθος, απλά αλλάξτε την στρέφοντας τον επιλογέα δόσης προς τα πίσω ή προς τα εμπρός μέχρις ότου η σωστή δόση ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη.

Όταν στρέφετε τον επιλογέα δόσης προς τα πίσω, προσέξτε να μην πατήσετε το κουμπί δόσης, καθώς ενδέχεται να διαρρεύσει λιραγλουτίδη.

Σε περίπτωση που ο επιλογέας δόσης σταματήσει πριν η επιθυμητή δόση να ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη, δεν επαρκεί η ποσότητα της εναπομένουσας λιραγλουτίδης για μια πλήρη δόση. Στη συνέχεια, μπορείτε να προβείτε σε μία από τις παρακάτω ενέργειες:

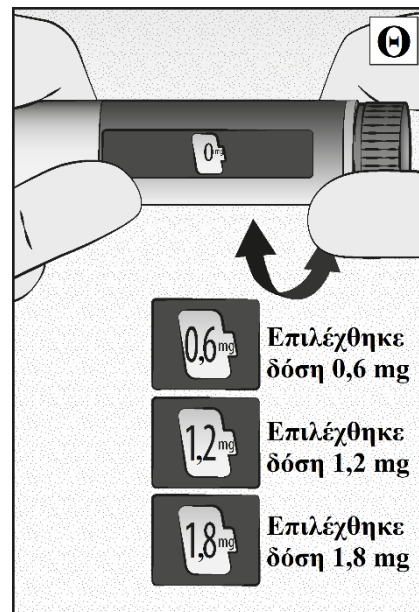
Διαιρέστε τη δόση σας σε δύο ενέσεις:

Στρέψτε τον επιλογέα δόσης προς οποιαδήποτε κατεύθυνση μέχρις ότου ευθυγραμμιστεί η τιμή 0,6 mg ή 1,2 mg με τον δείκτη. Ενέστε τη δόση. Ύστερα, ετοιμάστε μια νέα συσκευή τύπου πένας για ένεση και εγχύσετε τα υπόλοιπα mg για να ολοκληρώσετε τη δόση σας.

Μπορείτε να διαιρέσετε τη δόση σας μεταξύ της χρησιμοποιημένης πένας και μιας νέας πένας μόνο εάν είστε εκπαιδευμένοι ή έχετε συμβουλευτεί τον επαγγελματία υγείας σας. Χρησιμοποιήστε μια αριθμομηχανή για να σχεδιάσετε τις δόσεις σας. Εάν διαιρέσετε τη δόση λανθασμένα, μπορεί να ενέσετε πάρα πολλή ή πολύ λίγη λιραγλουτίδη.

Ενέστε την πλήρη δόση με μια νέα συσκευή τύπου πένας:

Εάν ο επιλογέας δόσης σταματήσει πριν ευθυγραμμιστεί η τιμή 0,6 mg με τον δείκτη, ετοιμάστε μια νέα συσκευή τύπου πένας και ενέστε την πλήρη δόση με τη νέα συσκευή τύπου πένας.



⚠ Μην προσπαθήσετε να επιλέξετε άλλες δόσεις από τα 0,6 mg, 1,2 mg ή 1,8 mg. Οι αριθμοί στην οθόνη πρέπει να ευθυγραμμίζονται ακριβώς με τον δείκτη για να διασφαλίζεται ότι λαμβάνετε τη σωστή δόση.

Ο επιλογέας δόσης παράγει ένα κλικ όταν τον στρέφετε. Μη χρησιμοποιείτε αυτούς τους ήχους για να επιλέξετε την δόση σας.

Μην χρησιμοποιείτε την κλίμακα φυσιγγίου για να μετρήσετε την ποσότητα λιραγλουτίδης για ένεση - δεν έχει ικανοποιητική ακρίβεια.

Ένεση της δόσης σας

Εισάγετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα σας χρησιμοποιώντας την τεχνική ενέσεων που σας έδειξε ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Στη συνέχεια, ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:

Πιέστε το κουμπί δόσης για να πραγματοποιήσετε την ένεση μέχρις ότου η τιμή 0 mg ευθυγραμμιστεί με τον δείκτη. Κατά την ένεση, προσέξτε να μην αγγίξετε την οθόνη με τα δάχτυλά σας ή πιέσετε τον επιλογέα δόσης προς τα πλάγια. Ενδέχεται να παρεμποδιστεί η ένεση.

Κρατήστε πατημένο το κουμπί δόσης και αφήστε τη βελόνα κάτω από το δέρμα σας για 6 δευτερόλεπτα τουλάχιστον. Με αυτόν τον τρόπο θα είστε βέβαιοι ότι λάβατε την πλήρη δόση σας.

Αφαιρέστε τη βελόνα.

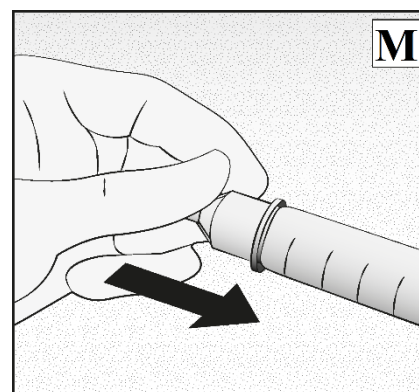
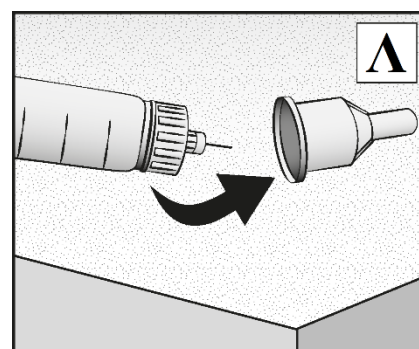
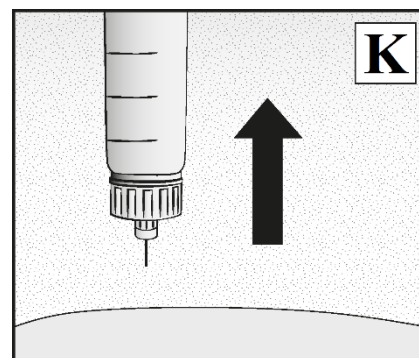
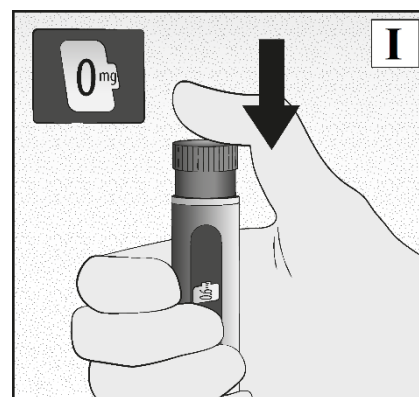
Μετά από την απομάκρυνση της βελόνας, ενδέχεται να δείτε μια σταγόνα λιραглуτιδης στην άκρη της βελόνας.

Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν έχει καμία επίδραση στη δόση σας.

Οδηγήστε την άκρη της βελόνας στο εξωτερικό πόμα της βελόνας χωρίς να αγγίξετε τη βελόνα ή το εξωτερικό πόμα της.

Όταν καλυφθεί η βελόνα, πιέστε προσεκτικά το εξωτερικό πόμα της βελόνας. Στη συνέχεια, ξεβιδώστε τη βελόνα. Απορρίψτε προσεκτικά τη βελόνα και επανατοποθετήστε το πόμα της συσκευής τύπου πένας.

Όταν αδειάσει η συσκευή τύπου πένας, απορρίψτε την προσεκτικά χωρίς να υπάρχει βελόνα προσαρτημένη. Παρακαλείσθε να απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένας και τη βελόνα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.



- ⚠ Να αφαιρείτε πάντα τη βελόνα μετά από κάθε ένεση και να φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πένα χωρίς τη βελόνα προσαρτημένη.
- ⚠ Αυτό μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης, λοίμωξης, διαρροής λιπαργλουτίδης, φραγμένων βελονών και ανακριβούς δοσολογίας.
- ⚠ Οι φροντιστές πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά το χειρισμό των χρησιμοποιημένων βελόνων - για την πρόληψη τραυματισμού από τις βελόνες και διασταυρούμενης μόλυνσης.