

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Liraglutid STADA 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida u 3 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna, izotonična otopina, gotovo bez vidljivih čestica; pH = 8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liraglutid STADA indiciran je za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza je 0,6 mg liraglutida na dan, kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Poslije najmanje jednog tjedna dozu treba povišati na 1,2 mg. U nekih bolesnika povećanje doze sa 1,2 mg na 1,8 mg može biti korisno pa se prema kliničkom odgovoru doza može povišati na 1,8 mg nakon najmanje jednog tjedna, kako bi se regulacija glikemije dodatno poboljšala. Ne preporučuju se dnevne doze više od 1,8 mg.

Kad se Liraglutid STADA dodaje sulfonilureji ili inzulinu, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4). Kombinirana terapija sa sulfonilurejom je opravdana samo u odraslih bolesnika.

Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze lijeka Liraglutide STADA. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija lijekom Liraglutid STADA i inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (> 65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju pa se stoga u tih bolesnika primjena lijeka Liraglutid STADA ne preporučuje (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se primjena lijeka Liraglutid STADA u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina. Nema dostupnih podataka u djece mlađe od 10 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Liraglutid STADA namijenjen je za supkutanu primjenu.

Liraglutid STADA ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Liraglutid STADA primjenjuje se jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima, a može se injicirati u abdomen, u bedro ili u nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, bolje je lijek Liraglutid STADA injicirati otprilike u isto doba dana, kad se odabere najprimjerenije doba dana. Mjesta injiciranja treba stalno mijenjati kako bi se smanjio rizik od naslaga amiloida na mjestu injiciranja (vidjeti dio 4.8). Za daljnje upute za primjenu, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liraglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Liraglutid nije zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u ovih bolesnika.

Iskustvo je ograničeno u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Primjena liraglutida se ne preporučuje u ovih bolesnika budući je povezana s prolaznim gastrointestinalnim nuspojavama uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji prijavljeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti dio 4.8).

Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista receptora GLP-1 primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti

primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Bolest štitnjače

Štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je struma, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima i osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače. Stoga je potreban oprez kod primjene liraglutida u tih bolesnika.

Hipoglikemija

U bolesnika koji primaju liraglutid u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.8). Rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze sulfonilureje ili inzulina.

Dehidracija

Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje funkcije bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u bolesnika liječenih liraglutidom. Bolesnike liječene liraglutidom treba upozoriti na mogući rizik dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro je liraglutid pokazao vrlo nizak potencijal za farmakokinetičke interakcije s drugim djelatnim tvarima koje se vežu na citokrom P450 i na proteine plazme.

Manja odgoda u pražnjenju želuca uz liraglutid mogla bi utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih oralnih lijekova. Ispitivanja interakcija nisu pokazala klinički značajnu odgodu apsorpcije pa stoga nije potrebna prilagodba doze. Nekoliko bolesnika liječenih liraglutidom prijavilo je najmanje jednu epizodu teškog proljeva. Proljev može djelovati na apsorpciju istodobno uzetih oralnih lijekova.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nije provedeno ispitivanje interakcije. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija s djelatnim tvarima slabe topljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Nakon uvođenja liječenja liraglutidom u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR).

Paracetamol

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon jedne doze od 1000 mg. $C_{\max}$ paracetamola smanjio se za 31 %, dok je medijan $t_{\max}$ bio odgođen do 15 min. Nije potrebno prilagođavanje doze za istodobnu primjenu paracetamola.

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu u klinički značajnoj mjeri nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kad se uzima s liraglutidom. $C_{\max}$ atorvastatina smanjio se za 38 %, dok je medijan $t_{\max}$ bio odgođen sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primjene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. C_{max} grizeofulvina povisio se za 37 %, dok je medijan t_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina i drugih tvari niske topljivosti i visoke permeabilnosti.

Digoksin

Primjena jedne doze digoksina od 1 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC digoksina za 16 %; C_{max} se smanjio za 31 %. Medijan t_{max} digoksina bio je odgođen sa 1 h na 1,5 h. Na osnovi ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primjena jedne doze lizinoprila od 20 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC lizinoprila za 15 %; C_{max} se smanjio za 27 %. Uz liraglutid je medijan t_{max} lizinoprila bio odgođen sa 6 h na 8 h. Na osnovi ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze lizinoprila.

Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jedne doze oralnog kontraceptiva, liraglutid je smanjio C_{max} etinilestradiola za 12 %, a levonorgestrela za 13 %. Uz liraglutid je t_{max} bio odgođen za 1,5 h za oba spoja. Nije bilo klinički značajnog učinka na ukupnu izloženost etinilestradiolu ili levonorgestrelu. Stoga se smatra kako istodobna primjena liraglutida ne utječe na kontraceptivni učinak tih lijekova.

Inzulin

Nisu uočene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije između liraglutida i detemir inzulina za pojedinačne doze detemir inzulina od 0,5 U/kg i 1,8 mg liraglutida u stanju dinamičke ravnoteže, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni liraglutida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, nego se umjesto njega preporučuje primjena inzulina. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje liraglutidom treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se liraglutid u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su nizak stupanj prijelaza liraglutida i strukturno sličnih metabolita u mlijeko. Neklinička ispitivanja pokazala su s liječenjem povezano smanjenje neonatalnog rasta u dojene mladunčadi štakora (vidjeti dio 5.3). Zbog nedostatka iskustva, liraglutid se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liraglutid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje i rada sa strojevima, osobito kad se liraglutid uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U pet velikih dugotrajnih kliničkih ispitivanja faze 3a više od 2500 odraslih bolesnika primalo je liraglutid sam ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom (s metforminom ili bez njega) ili s metforminom i roziglitazonom.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su gastrointestinalni poremećaji: mučnina i proljev bili su vrlo česti, dok su povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu i dispepsija bili česti. Ove gastrointestinalne nuspojave mogu biti češće na početku liječenja. Ove reakcije se obično smanjuju unutar nekoliko dana ili tjedana neprekidnog liječenja. Glavobolja i nazofaringitis bili su također česti. Nadalje, hipoglikemija je bila česta, a vrlo česta kad se liraglutid primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom. Teška hipoglikemija je prvenstveno zabilježena u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u dugotrajnim, kontroliranim ispitivanjima faze 3a i ispitivanju LEADER (dugotrajnom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda) te spontano prijavljene nuspojave (nakon stavljanja lijeka na tržište). Učestalosti svih događaja izračunate su na osnovu njihove incidencije u kliničkim ispitivanjima faze 3a.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u dugotrajnim kontroliranim ispitivanjima faze 3a i u dugotrajnom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (LEADER) te spontano prijavljene nuspojave (nakon stavljanja lijeka na tržište)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Nazofaringitis Bronhitis				
Poremećaji imunosnog sustava				Anafilaktičke reakcije		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipoglikemija Anoreksija Smanjen apetit	Dehidracija			
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica	Disgeuzija			
Srčani poremećaji		Povećana srčana frekvencija				

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Proljev	Povraćanje Dispepsija Bolovi u gornjem dijelu abdomena Konstipacija Gastritis Flatulencija Distenzija abdomena Gastroezofagealna refluksna bolest Nelagoda u abdomenu Zubobolja	Odgođeno pražnjenje želuca	Intestinalna opstrukcija	Pankreatitis (uključujući nekrotizirajući pankreatitis)	
Poremećaji jetre i žuči			Kolelitijaza Kolecistitis			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija Pruritus			Kožna amiloidoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Oštećenje funkcije bubrega Akutno zatajenje bubrega			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Reakcije na mjestu injiciranja	Opće loše stanje			
Pretrage		Povišena lipaza* Povišena amilaza*				

* Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3b i 4 samo tamo gdje su mjerene.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkom ispitivanju liraglutida u monoterapiji stope hipoglikemije uz liraglutid bile su niže od stopa prijavljenih u bolesnika liječenih aktivnim usporednim lijekom (glimepiridom). Od nuspojava najčešće su prijavljivani gastrointestinalni poremećaji te infekcije i infestacije.

Hipoglikemija

Većina potvrđenih epizoda hipoglikemija u kliničkim ispitivanjima bile su blage. U ispitivanju liraglutida u monoterapiji nisu zapažene epizode teške hipoglikemije. Teška hipoglikemija može se pojaviti manje često i to je prije svega zabilježeno kad se liraglutid kombinirao sa sulfonilurejom (0,02 događaja/bolesnik-godina). Vrlo malo takvih epizoda (0,001 događaj/bolesnik-godina) zabilježeno je kad se liraglutid primjenjivao u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima osim sulfonilureje. Rizik od hipoglikemije je nizak kad se bazalni inzulin i liraglutid primjenjuju u kombinaciji (1,0 događaj po bolesnik-godini, vidjeti dio 5.1). U ispitivanju LEADER stopa prijavljenih epizoda teške hipoglikemije bila je niža uz liraglutid nego uz placebo (1,0 naspram 1,5 događaja na 100 bolesnik-godina; procijenjeni omjer stopa 0,69 [0,51 do 0,93]) (vidjeti dio 5.1). U bolesnika koji su na početku ispitivanja i tijekom barem sljedećih 26 tjedana bili liječeni predmiješanim inzulinom, stopa teške hipoglikemije iznosila je 2,2 događaja na 100 bolesnik-godina i uz liraglutid i uz placebo.

Gastrointestinalne nuspojave

Kad se liraglutid primjenjivao u kombinaciji s metforminom, 20,7 % bolesnika prijavilo je barem

jednu epizodu mučnine, dok je 12,6 % bolesnika prijavilo barem jednu epizodu proljeva. Kad se liraglutid kombinirao sa sulfonilurejom, 9,1 % bolesnika prijavilo je barem jednu epizodu mučnine, dok je 7,9 % bolesnika prijavilo barem jednu epizodu proljeva. Većina tih epizoda bile su blage do umjerene i bile su ovisne o dozi. Uz nastavak liječenja, u većine bolesnika koji su u početku osjećali mučninu njezina se učestalost i težina smanjivala.

Bolesnici u dobi > 70 godina mogu imati više gastrointestinalnih učinaka uz liječenje liraglutidom. Bolesnici s blažim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 60 – 90 ml/min odnosno 30 – 59 ml/min) mogu imati više gastrointestinalnih učinaka uz liječenje liraglutidom.

Kolelitijaza i kolecistitis

Tijekom dugotrajnih kontroliranih kliničkih ispitivanja liraglutida faze 3a prijavljeno je nekoliko slučajeva kolelitijaze (0,4 %) i kolecistitisa (0,1 %). U ispitivanju LEADER učestalost kolelitijaze i kolecistitisa iznosila je 1,5 % odnosno 1,1 % uz liraglutid te 1,1 % odnosno 0,7 % uz placebo (vidjeti dio 5.1).

Kožna amiloidoza

Na mjestu injiciranja može doći do kožne amiloidoze (vidjeti dio 4.2).

Prestanak primjene lijeka

U dugotrajnim kontroliranim ispitivanjima (26 tjedana ili duže) incidencija prestanka primjene lijeka zbog nuspojava bila je 7,8 % u bolesnika liječenih liraglutidom i 3,4 % u bolesnika liječenih lijekom usporedbe. Najčešće nuspojave koje su dovele do prestanka primjene lijeka u bolesnika liječenih liraglutidom bile su mučnina (2,8 % bolesnika) i povraćanje (1,5 %).

Reakcije na mjestu injiciranja

U dugotrajnim (26 tjedana ili duže) kontroliranim ispitivanjima reakcije na mjestu injiciranja prijavljene su u otprilike 2 % bolesnika koji su primali liraglutid. Ove reakcije su obično bile blage.

Pankreatitis

Tijekom dugotrajnih kontroliranih kliničkih ispitivanja liraglutida faze 3 prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa (< 0,2 %). Pankreatitis je prijavljen i nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa u ispitivanju LEADER iznosila je 0,4 % uz liraglutid te 0,5 % uz placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije uključujući urtikariju, osip i pruritus prijavljene su nakon stavljanja liraglutida na tržište.

Nakon stavljanja liraglutida na tržište, prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija s dodatnim simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edem. Tijekom svih dugotrajnih kliničkih ispitivanja liraglutida prijavljeno je nekoliko (0,05 %) slučajeva angioedema.

Pedijatrijska populacija

Sveukupno, učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina bile su usporedive s onima opaženima u odrasle populacije. Stopa potvrđenih epizoda hipoglikemija je bila viša uz liraglutid (0,58 događaja/bolesnik-godina) u usporedbi s placebom (0,29 događaja/bolesnik-godina). U bolesnika liječenih inzulinom prije potvrđene epizode hipoglikemije, stopa je bila viša uz liraglutid (1,82 događaja/bolesnik-godina) u usporedbi s placebom (0,91 događaja/bolesnik-godina). U grupi liječenoj liraglutidom nisu zabilježene epizode teške hipoglikemije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljena su predoziranja do 40 puta (72 mg) većom dozom od preporučene doze održavanja. Prijavljeni događaji uključivali su tešku mučninu, povraćanje, proljev i tešku hipoglikemiju.

U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potpuno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. U bolesnika je potrebno pratiti kliničke znakove dehidracije i glukozu u krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1). ATK oznaka: A10BJ02.

Mehanizam djelovanja

Liraglutid je analog GLP-1 sa podudarnošću sekvence od 97 % s ljudskim GLP-1 koji se veže na GLP-1 receptor i aktivira ga. GLP-1 receptor je ciljno mjesto za nativni GLP-1, endogeni inkretinski hormon koji pojačava o glukozu ovisno lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Za razliku od nativnog GLP-1, liraglutid ima farmakokinetički i farmakodinamički profil u ljudi koji je prikladan za primjenu jedanput na dan. Nakon supkutane primjene, profil produljenog djelovanja zasniva se na tri mehanizma: samoudruživanje, što dovodi do polagane apsorpcije; vezanje za albumin i viša enzimatska stabilnost prema enzimima dipeptidil peptidazi-4 (DPP-4) i neutralnoj endopeptidazi (NEP), što rezultira dugim poluvijekom u plazmi.

Djelovanje liraglutida posredovano je specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima, što dovodi do porasta cikličkog adenozin monofosfata (engl. *cyclic adenosine monophosphate*, cAMP). Liraglutid potiče lučenje inzulina u ovisnosti od glukoze. Liraglutid istodobno snižava neprimjereno visoko lučenje glukagona, također u ovisnosti od glukoze. Tako, kad je glukoza u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira lučenje glukagona. Suprotno tome, za vrijeme hipoglikemije liraglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca. Liraglutid snižava tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije, GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, no točan mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan.

U ispitivanjima na životinjama periferna primjena liraglutida rezultirala je unosom u određene dijelove mozga koji sudjeluju u regulaciji apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1 receptora (GLP-1R) povećao ključne signale sitosti i smanjio ključne signale gladi te time doveo do manje tjelesne težine.

GLP-1 receptori eksprimiraju se i na specifičnim mjestima u srcu, krvnim žilama, imunosnom sustavu i bubrezima. U mišjim modelima ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju plaka aorte i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao koristan učinak na lipide u plazmi.

Liraglutid nije smanjio veličinu plaka već ustanovljenih plakova.

Farmakodinamički učinci

Djelovanje liraglutida traje 24 sata i poboljšava regulaciju glikemije snižavanjem glukoze u krvi natašte i nakon obroka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

I poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta sastavni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Djelovanje liraglutida na regulaciju glikemije procjenjivalo se u pet dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3a u odraslih osoba (Tablica 2). U usporedbi s placebom, liječenje liraglutidom dovelo je do klinički i statistički značajnih poboljšanja u razinama glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), glukoze u plazmi natašte i glukoze nakon obroka.

U ova ispitivanja bilo je uključeno 3978 izloženih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (2501 bolesnika liječenih liraglutidom), 53,7 % muškaraca i 46,3 % žena, 797 bolesnika (508 liječenih liraglutidom) bili su u dobi ≥ 65 godina i 113 bolesnika (66 liječenih liraglutidom) bili su u dobi ≥ 75 godina.

Provedena su dodatna ispitivanja s liraglutidom u koja je uključen 1901 bolesnik u 4 otvorena randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja (uključujući 464, 658, 323 i 177 bolesnika po ispitivanju) i jedno dvostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (279 bolesnika).

Provedeno je i veliko ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (ispitivanje LEADER) s liraglutidom u 9340 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom.

- Regulacija glikemije

Monoterapija

Monoterapija liraglutidom tijekom 52 tjedna dovela je do statistički značajnog i održanog smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s glimepiridom u dozi od 8 mg (−0,84 % uz dozu od 1,2 mg, −1,14 % uz dozu od 1,8 mg naspram −0,51 % uz usporedni lijek) u bolesnika prethodno liječenih dijetom i tjelovježbom ili monoterapijom nekim oralnim antidijabetikom u dozi od najviše pola maksimalne doze (Tablica 2).

Kombinacija s oralnim antidijabeticima (OAD)

Liraglutid je tijekom 26-tjednog kombiniranog liječenja s metforminom, glimepiridom ili metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 ± metforminom doveo do statistički značajnog i održanog smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (Tablica 2).

Tablica 2 Klinička ispitivanja faze 3 u kojima se liraglutid primjenjivao u monoterapiji (52 tjedna) i u kombinaciji s oralnim antidijabeticima (26 tjedana)

	N	Srednja početna vrijednost HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} od početne vrijednosti (%)	Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7 %	Srednja početna vrijednost tjelesne težine (kg)	Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)
<i>Monoterapija</i>						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	−0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	−2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	−1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	−2,45**
Glimepirid 8 mg/dan	248	8,23	−0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Dodatak metforminu (2000 mg/dan)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	−0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	−2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	−1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	−2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	−1,51
Glimepirid 4 mg/dan	242	8,4	−0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Dodatak glimepiridu (4 mg/dan)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	−1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	−1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	−0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	−0,10
Roziglitazon 4 mg/dan	231	8,4	−0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11

	N	Srednja početna vrijednost HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} od početne vrijednosti (%)	Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7 %	Srednja početna vrijednost tjelesne težine (kg)	Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + roziglitazonu (4 mg dvaput na dan)						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + glimepiridu (4 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Glargin inzulin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Dodatak inhibitoru SGLT2⁵ ± metforminu (≥ 1500 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

* Superiornost (p < 0,01) naspram aktivnog usporednog lijeka

** Superiornost (p < 0,0001) naspram aktivnog usporednog lijeka

*** Superiornost (p < 0,001) naspram aktivnog usporednog lijeka

† Neinferiornost (p < 0,0001) naspram aktivnog usporednog lijeka

¹ Svi bolesnici

² Prethodna monoterapija OAD-om

³ Bolesnici prethodno liječeni dijetom

⁵ Liraglutid kao dodatak inhibitoru SGLT2 ispitivan je u svim odobrenim dozama inhibitora SGLT2

⁴ Doziranje glargin inzulina bilo je otvorenog tipa i primjenjivalo se prema Smjernicama za titiranje glargin inzulina. Titiranje doze glargin inzulina regulirao je bolesnik prema uputama dobivenima od ispitivača:

Smjernice za titiranje glargin inzulina

Samoodređivanje glukoze u plazmi natašte	Povećanje doze glargin inzulina (IU)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) ciljno	Nema prilagodbe
> 5,5 i < 6,7 mmol/l (> 100 i < 120 mg/dl)	0 – 2 IU ^a
≤ 6,7 mmol/l (≤ 120 mg/dl)	2 IU

^a Prema individualiziranoj preporuci ispitivača kod posljednjeg posjeta, primjerice, ovisno o tome je li bolesnik imao hipoglikemiju.

Kombinacija s inzulinom

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 104 tjedna, 57 % bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih degludek inzulinom u kombinaciji s metforminom postiglo je ciljnu HbA_{1c} < 7 %, a preostali bolesnici nastavili su sudjelovati u 26-tjednom, otvorenom ispitivanju te su randomizirani tako da je liječenje dodan liraglutid ili jedna doza aspart inzulina (uz najveći obrok). U skupini liječenoj degludek inzulinom+liraglutidom doza inzulina smanjena je za 20 % kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Dodatak liraglutida rezultirao je statistički značajno većim smanjenjem HbA_{1c} (-0,73 % za liraglutid naspram -0,40 % za lijek usporedbe) i tjelesne težine (-3,03 naspram 0,72 kg). Stopa epizoda hipoglikemija (po izloženosti bolesnik-godina) bila je statistički značajno niža kada je dodan liraglutid u odnosu na dodavanje jedne doze aspart inzulina (1,0 naspram 8,15; omjer: 0,13; 95 % CI: 0,08 do 0,21).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna dodatak detemir inzulina liraglutidu od 1,8 mg i metforminu, u bolesnika koji nisu postigli ciljnu glikemiju samo na liraglutidu i metforminu, rezultirao je smanjenjem HbA_{1c} za 0,54 % od početne vrijednosti u odnosu na 0,20 % u kontrolnoj skupini liječenoj liraglutidom od 1,8 mg i metforminom. Gubitak tjelesne težine se održao. Došlo je do malog porasta stope epizoda lakših hipoglikemija (0,23 naspram 0,03 događaja po bolesnik-godini).

U ispitivanju LEADER (vidjeti odlomak „Kardiovaskularna procjena”) 873 bolesnika primala su

predmiješani inzulin (u kombinaciji s oralnim antidijabeticima ili bez njih) na početku ispitivanja i najmanje sljedećih 26 tjedana. Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,7 % i uz liraglutid i uz placebo. U 26. tjednu procijenjena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} iznosila je -1,4 % uz liraglutid i -0,5 % uz placebo, uz procijenjenu razliku između liječenja od -0,9 [-1,00; -0,70]_{95 % CI}. Sigurnosni profil liraglutida u kombinaciji s predmiješanim inzulinom sveukupno je bio usporediv s onim koji je primijećen kod primjene placeba u kombinaciji s predmiješanim inzulinom (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U dvostruko slijepom ispitivanju koje je usporedilo djelotvornost i sigurnost 1,8 mg liraglutida u usporedbi s placebom kao dodatka terapiji inzulinom i/ili OAD u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, liraglutid je bio superioran prema liječenju placebom u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana (-1,05 % naspram -0,38 %).

U usporedbi s placebom, značajno više bolesnika je postiglo HbA_{1c} ispod 7 % s liraglutidom (52,8 % naspram 19,5 %). Gubitak tjelesne težine zabilježen je u obje skupine: -2,4 kg s liraglutidom naspram -1,09 kg s placebom. Rizik od epizoda hipoglikemije bio je usporediv između ove dvije terapijske skupine. Sigurnosni profil liraglutida je općenito sličan profilu uočenom u ostalim ispitivanjima s liraglutidom.

- **Udio bolesnika koji su postigli smanjenje HbA_{1c}**

Liraglutid primijenjen samostalno doveo je do statistički značajno većeg udjela bolesnika koji su postigli HbA_{1c} ≤ 6,5 % nakon 52 tjedna u usporedbi s bolesnicima koji su primali glimepirid (37,6 % uz dozu od 1,8 mg te 28,0 % uz dozu od 1,2 mg naspram 16,2 % uz usporedni lijek).

Liraglutid u kombinaciji s metforminom, glimepiridom, metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 ± metforminom doveo je do statistički značajno većeg udjela bolesnika koji su postigli HbA_{1c} 6,5 % nakon 26 tjedana u usporedbi s bolesnicima koji su primali ove lijekove samostalno.

- **Glukoza u plazmi natašte**

Liječenje liraglutidom primijenjenim samostalno i u kombinaciji s jednim ili dvama oralnim antidijabeticima rezultiralo je sniženjem glukoze u plazmi natašte od 13-43,5 mg/dl (0,72 – 2,42 mmol/l). Ovo sniženje zabilježeno je unutar prva dva tjedna liječenja.

- **Postprandijalna glukoza**

Liraglutid je snizio postprandijalnu glukozu nakon sva tri dnevna obroka za 31 – 49 mg/dl (1,68 – 2,71 mmol/l).

- **Funkcija beta stanica**

Klinička ispitivanja liraglutida pokazuju poboljšanu funkciju beta stanica na osnovi parametara poput procjene modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA-B) te omjera proinzulina i inzulina. U podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n = 29) dokazana je poboljšana prva i druga faza lučenja inzulina nakon 52 tjedna liječenja liraglutidom.

- **Tjelesna težina**

Liraglutid primijenjen u kombinaciji s metforminom, metforminom i glimepiridom, metforminom i roziglitazonom ili inhibitorom SGLT2 s ili bez metformina bio je povezan s održanim smanjenjem težine u rasponu od 0,86 kg do 2,62 kg u usporedbi s placebom.

Smanjenje tjelesne težine bilo je to veće što je početni indeks tjelesne mase (ITM) bio veći.

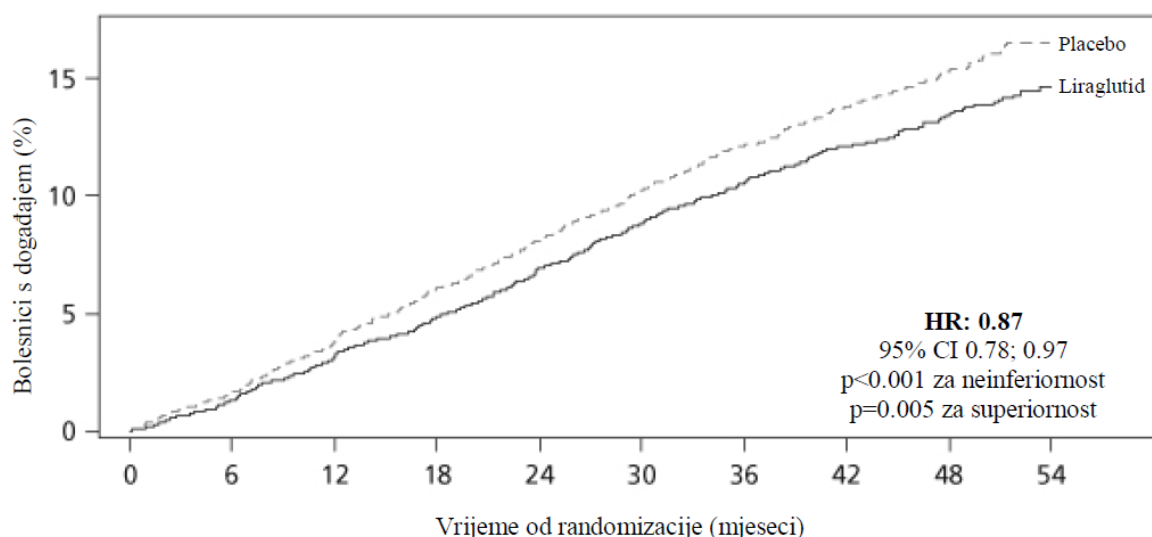
- **Kardiovaskularna procjena**

Naknadna analiza ozbiljnih velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajem, infarkt miokarda, moždani udar) iz svih srednjedugih i dugih ispitivanja 2. i 3. faze (trajanje u rasponu od 26 do 100 tjedana) koja je obuhvatila 5607 bolesnika (3651 izloženih liraglutidu), nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika (omjer incidencije od 0,75 (95 % CI 0,35; 1,63) za liraglutid naspram svih lijekova usporedbe.

Ispitivanje LEADER (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) bilo je multicentrično, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje, u kojem je 9340 bolesnika bilo randomizirano za primanje liraglutida (4668) ili placebo (4672), oba kao dodatak standardnim terapijama za HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Podaci o primarnom ishodu ili vitalnom statusu na kraju ispitivanja bili su dostupni za 99,7 % sudionika liječenih liraglutidom i 99,6 % onih koji su primali placebo. Praćenje je trajalo najmanje 3,5 godina, a najviše 5 godina. Ispitivana populacija uključivala je bolesnike u dobi od ≥ 65 godina ($n = 4329$) i one u dobi od ≥ 75 godina ($n = 836$) te bolesnike s blagim ($n = 3907$), umjerenim ($n = 1934$) ili teškim ($n = 224$) oštećenjem funkcije bubrega. Srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine, a srednja vrijednost ITM-a 32,5 kg/m². Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 12,8 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti uzrokovane KV događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Liraglutid je bio superioran u prevenciji MACE događaja u odnosu na placebo (Slika 1). Procijenjen omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) dosljedno je bio manji od 1 za sva 3 pojedinačna MACE događaja.

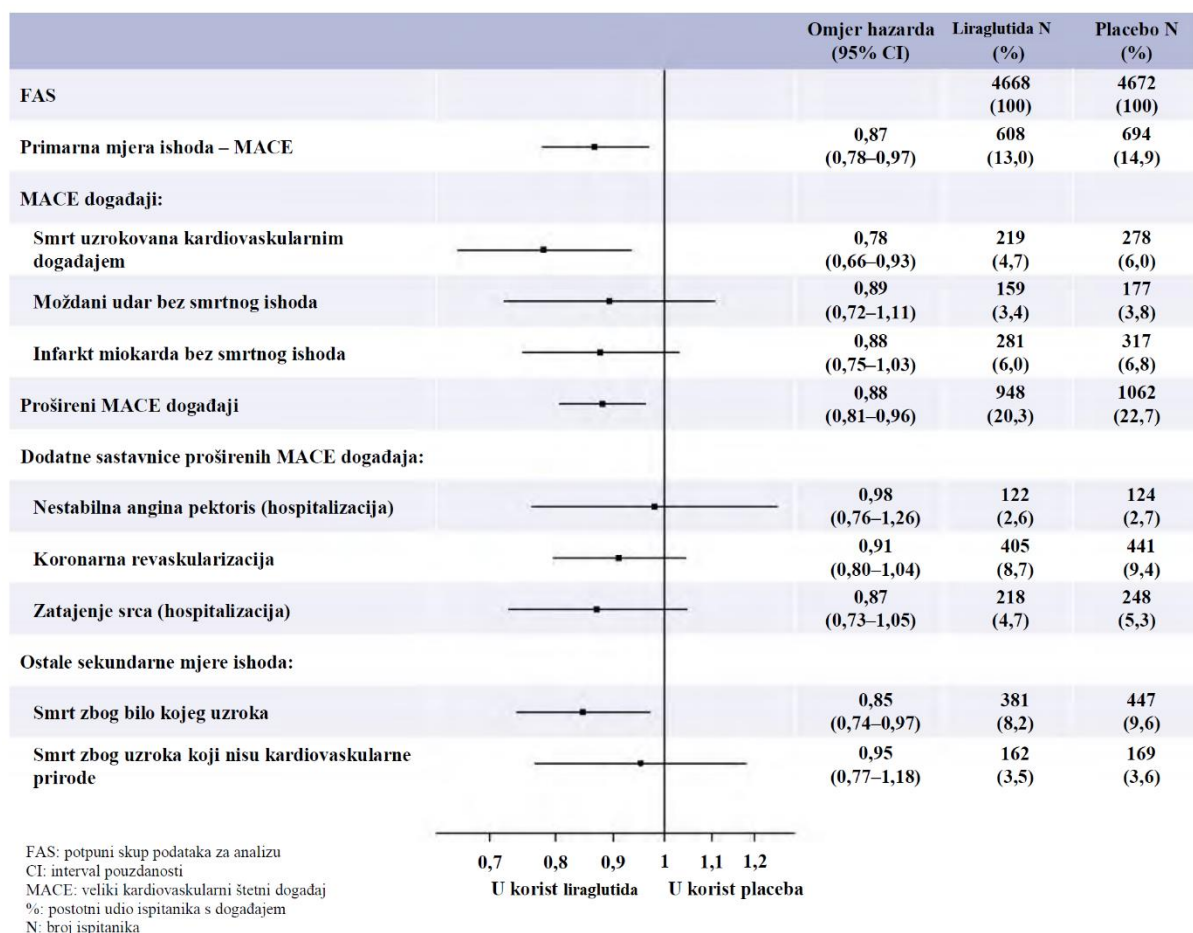
Liraglutid je značajno smanjio i rizik od proširenih MACE događaja (primarni MACE događaji, nestabilna angina pectoris koja dovodi do hospitalizacije, koronarna revaskularizacija ili hospitalizacija zbog zatajenja srca) i drugih sekundarnih mjera ishoda (Slika 2).



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

FAS: Potpuni skup podataka za analizu
(engl. *full analysis set*, FAS)

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog MACE događaja – FAS populacija



Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za analize pojedinačnih vrsta kardiovaskularnih događaja – FAS populacija

Kod primjene liraglutida kao dodatka standardnom liječenju primijećeno je značajno i održano sniženje HbA_{1c} od početka ispitivanja do 36. mjeseca u odnosu na placebo (–1,16 % naspram –0,77 %; procijenjena razlika između liječenja: –0,40 % [–0,45; –0,34]). Potreba za intenziviranjem liječenja inzulinom smanjila se za 48 % uz liraglutid u odnosu na placebo među bolesnicima koji prije početka ispitivanja nisu bili liječeni inzulinom (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Krvni tlak i srčana frekvencija**

Tijekom trajanja ispitivanja faze 3a, liraglutid je snizio sistolički krvni tlak za prosječno 2,3 do 6,7 mmHg u odnosu na početnu vrijednost te za 1,9 do 4,5 mmHg u odnosu na aktivni usporedni lijek. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanje LEADER, primijećena je srednja vrijednost porasta srčane frekvencije za 2 – 3 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju LEADER nije opažen dugoročan klinički učinak povećane srčane frekvencije na rizik od kardiovaskularnih događaja.

- **Procjena mikrovaskularnih događaja**

U ispitivanju LEADER mikrovaskularne događaje činili su ishodi nefropatije i retinopatije. U analizi vremena do prvog mikrovaskularnog događaja uz liraglutid u odnosu na placebo HR je iznosio 0,84 [0,73; 0,97]. Omjer hazarda za liraglutid u odnosu na placebo iznosio je 0,78 [0,67; 0,92] za vrijeme do prvog događaja nefropatije te 1,15 [0,87; 1,52] za vrijeme do prvog događaja retinopatije.

- **Imunogenost**

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se tijekom liječenja liraglutidom mogu razviti protutijela na liraglutid. Protutijela su se u prosjeku razvila u 8,6 % bolesnika. Stvaranje protutijela nije udruženo sa smanjenom djelotvornošću liraglutida.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom ispitivanju koje je usporedilo djelotvornost i sigurnost liraglutida 1,8 mg naspram placeba kao dodatka metforminu $\pm$ inzulinu u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina sa šećernom bolešću tipa 2, liraglutid je bio superiorniji u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana (−1,06, [−1,65; 0,46]) u odnosu na liječenje placebom. Nakon dodatnih 26 tjedana otvorene produžne faze razlika u liječenju u HbA_{1c} bila je 1,3 %, te je potvrđena kontinuirana kontrola glikemije uz liraglutid.

Profil djelotvornosti i sigurnosti liraglutida usporediv je s onim opaženim u odrasloj populaciji liječenoj liraglutidom. Temeljem adekvatne kontrole glikemije ili podnošljivosti, 30 % ispitanika je ostalo na dozi od 0,6 mg, 17 % je povećalo dozu na 1,2 mg dok je 53 % povećalo dozu na 1,8 mg.

Drugi klinički podaci

U otvorenom ispitivanju u kojem je uspoređivana djelotvornost i sigurnost liraglutida (1,2 mg i 1,8 mg) i sitagliptina (DPP-4 inhibitor, 100 mg) u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani liječenjem metforminom (srednja vrijednost HbA_{1c} 8,5 %), liraglutid je u obje doze bio statistički superiorniji u odnosu na liječenje sitagliptinom u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana (−1,24 %, −1,50 % naspram −0,90 %, $p < 0,0001$). U bolesnika liječenih liraglutidom došlo je do značajnog smanjenja tjelesne težine u odnosu na bolesnike liječene sitagliptinom (−2,9 kg i −3,4 kg naspram −1,0 kg, $p < 0,0001$). Veći udio bolesnika liječenih liraglutidom imao je prolaznu mučninu naspram bolesnika liječenih sitagliptinom (20,8 % i 27,1 % za liraglutid naspram 4,6 % za sitagliptin). Smanjenje HbA_{1c} i superiornost naspram sitagliptina opažena nakon 26 tjedana liječenja liraglutidom (1,2 mg i 1,8 mg) zadržala se i nakon 52 tjedna liječenja (−1,29 % i −1,51 % naspram −0,88 %, $p < 0,0001$). Prebacivanje bolesnika sa sitagliptina na liraglutid nakon 52 tjedna liječenja rezultiralo je dodatnim i statistički značajnim smanjenjem HbA_{1c} (−0,24 % i −0,45 %, 95 % CI: −0,41 do −0,07 i −0,67 do −0,23) u 78. tjednu, ali nije bila dostupna zvanična kontrolna skupina.

U otvorenom ispitivanju u kojem je uspoređivana djelotvornost i sigurnost liraglutida 1,8 mg jednom dnevno i eksenatida 10 μ g dvaput dnevno u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani liječenjem metforminom i/ili sulfonilurejom (srednja vrijednost HbA_{1c} 8,3 %), liraglutid je bio statistički superiorniji u odnosu na liječenje eksenatidom u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana (−1,12 % naspram −0,79 %; procijenjena razlika u liječenju: −0,33; 95 % CI: −0,47 do −0,18). Značajno veći broj bolesnika postigao je HbA_{1c} ispod 7 % s liraglutidom u usporedbi s eksenatidom (54,2 % naspram 43,4 %, $p = 0,0015$). Oba liječenja rezultirala su srednjom vrijednošću gubitka tjelesne težine za otprilike 3 kg. Prelazak bolesnika s eksenatida na liječenje liraglutidom nakon 26 tjedana liječenja rezultiralo je dodatnim i statistički značajnim smanjenjem HbA_{1c} (−0,32 %, 95 % CI: −0,41 do −0,24) u 40. tjednu, ali nije bila dostupna zvanična kontrolna skupina. Tijekom 26 tjedana, bilo je 12 ozbiljnih štetnih događaja u 235 bolesnika (5,1 %) koji su liječeni liraglutidom, u odnosu na 6 ozbiljnih štetnih događaja u 232 bolesnika (2,6 %) koji su liječeni eksenatidom. Nije bilo dosljednosti s obzirom na klasifikaciju organskih sustava.

U otvorenom ispitivanju u kojem je uspoređivana djelotvornost i sigurnost liraglutida 1,8 mg i liksisenatida 20 μ g u 404 bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani liječenjem metforminom (srednja vrijednost HbA_{1c} 8,4 %), liraglutid je bio superioran liksisenatidu u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana liječenja (−1,83 % naspram −1,21 %, $p < 0,0001$). Značajno veći broj bolesnika postigao je HbA_{1c} ispod 7 % uz liraglutid u usporedbi s liksisenatidom (74,2 % naspram 45,5 %, $p < 0,0001$), jednako kao i ciljni HbA_{1c} od 6,5 % ili manje (54,6 % naspram 26,2 %, $p < 0,0001$). U obje je liječene skupine primijećen gubitak tjelesne težine (−4,3 kg uz liraglutid te −3,7 kg uz liksisenatid). Gastrointestinalni štetni događaji bili su češće prijavljivani tijekom liječenja liraglutidom (43,6 % naspram 37,1 %).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene apsorpcija liraglutida je spora i dostiže maksimalnu koncentraciju 8 – 12 sati nakon doziranja. Za jednu supkutanu dozu liraglutida od 0,6 mg procijenjena maksimalna koncentracija liraglutida bila je 9,4 nmol/l (srednja vrijednost tjelesne težine približno 73 kg). Uz 1,8 mg liraglutida, prosječna koncentracija liraglutida ($AUC_{t/24}$) u stanju dinamičke ravnoteže dostigla je otprilike 34 nmol/l (srednja vrijednost tjelesne težine približno 76 kg). Izloženost liraglutidu se smanjuje povećanjem tjelesne težine. Izloženost liraglutidu rasla je proporcionalno dozi. Intraindividualni koeficijent varijacije za AUC liraglutida bio je 11 % nakon primjene jedne doze. Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene je otprilike 55 %.

Distribucija

Prividan volumen distribucije nakon supkutane primjene je 11 – 17 l. Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenske primjene liraglutida je 0,07 l/kg. Liraglutid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 98 %).

Biotransformacija

Tijekom 24 sata od primjene jedne doze radioaktivno obilježenog [3H]-liraglutida u zdravih ispitanika glavna sastavnica u plazmi bio je nepromijenjeni liraglutid. Otkrivena su dva manja metabolita u plazmi ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti). Liraglutid se metabolizira na sličan način kao i veliki proteini, te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije.

Eliminacija

Nakon jedne doze [3H]-liraglutida nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u mokraći niti u stolici. Tek se manji dio primijenjene radioaktivnosti izlučio kao metaboliti povezani s liraglutidom u mokraći ili stolici (6 % odnosno 5 %). Radioaktivnost se u mokraći i stolici uglavnom izlučivala tijekom prvih 6 – 8 dana, a odgovarala je trima manjim metabolitima. Srednja vrijednost klirensa nakon supkutane primjene jedne doze liraglutida je otprilike 1,2 l/h, uz poluvijek eliminacije od otprilike 13 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Prema rezultatima farmakokinetičkog ispitivanja u zdravih ispitanika i analize populacijskih farmakokinetičkih podataka bolesnika (18 do 80 godina), dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku liraglutida.

Spol

Prema rezultatima analize populacijskih farmakokinetičkih podataka bolesnika i bolesnica te farmakokinetičkog ispitivanja u zdravih ispitanika, spol nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku liraglutida.

Etničko podrijetlo

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila bolesnike bijele, crne, azijske i hispano skupine, etničko podrijetlo nije imalo klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku liraglutida.

Pretilost

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da indeks tjelesne mase (ITM) nema značajnog učinka na farmakokinetiku liraglutida.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika liraglutida procjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u ispitivanju s jednom dozom lijeka. U usporedbi sa zdravim bolesnicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13 – 23 % u bolesnika s blažim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ta je izloženost bila značajno manja (44 %) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pughov indeks > 9).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost liraglutidu bila je smanjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s pojedincima s normalnom bubrežnom funkcijom. Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33 %, 14 %, 27 % i 26 % u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] 50 – 80 ml/min), umjerenim (CrCl 30 – 50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, odnosno u završnom stadiju bolesti bubrega gdje je potrebna dijaliza.

Slično tome, u 26-tjednom kliničkom ispitivanju, bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30 – 59 ml/min, vidjeti dio 5.1) imali su 26 % nižu izloženost liraglutidu u usporedbi sa zasebnim ispitivanjem koje je uključivalo bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 s normalnom bubrežnom funkcijom ili blažim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva ocjenjivana su u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 i više godina. Izloženost liraglutidu u adolescenata i djece bila je usporediva s onom opaženom u odrasle populacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače zabilježeni su u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa. Nije zabilježena najviša razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u štakora. Ovi tumori nisu zabilježeni u majmuna liječenih tijekom 20 mjeseci. Ovi nalazi u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na fertilitet osim blago povišene stope rane smrti embrija pri najvišoj dozi. Doziranje liraglutida tijekom srednjeg gestacijskog razdoblja uzrokovalo je smanjenje majčine težine i fetalnog rasta, uz dvosmislene učinke na rebra kod štakora te skeletne promjene u kunića. Neonatalni rast bio je smanjen u štakora tijekom izloženosti liraglutidu i to se zadržalo tijekom razdoblja nakon odvikavanja od sisanja u skupini na visokoj dozi lijeka. Nije poznato je li smanjeni rast mladunaca uzrokovan smanjenim unosom mlijeka zbog izravnog učinka GLP-1 ili smanjenom majčinom proizvodnjom mlijeka zbog sniženog unosa kalorija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fenol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tvari dodane lijeku Liraglutid STADA mogu izazvati razgradnju liraglutida. Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prve primjene: 1 mjesec.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon prve primjene: Čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak (staklo tipa 1) s klipom (brombutil) i pokrovom od laminirane gume nalazi se u jednokratnoj, višedoznoj napunjenoj brizgalici koja je načinjena od akrilonitril-butadien-stirena, poliacetala i poli(cikloheksilendimetiltereftalata).

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine za isporuku 30 doza od 0,6 mg, 15 doza od 1,2 mg ili 10 doza od 1,8 mg.

Veličine pakiranja: 1, 2, 3, 5 ili 10 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno.

Liraglutid STADA ne smije se koristiti ako je bio zamrznut.

Liraglutid STADA može se primjenjivati s jednokratnim iglama duljine do 8 mm i ne tanjim od 32G. Igle nisu priložene.

Bolesnika treba savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injiciranje zbrine sukladno lokalnim propisima, a brizgalicu spremi bez pričvršćene igle za injiciranje. Tako se sprječava onečišćenje, infekcija i istjecanje lijeka. Time se također osigurava točno doziranje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2037/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Liraglutid STADA 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
liraglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

propilenglikol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, fenol, natrijev hidroksid / kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 brizgalica
2 brizgalice
3 brizgalice
5 brizgalica
10 brizgalica

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine za isporuku 30 doza od 0,6 mg, 15 doza od 1,2 mg ili 10 doza od 1,8 mg.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za supkutanu primjenu

Igle nisu priložene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Mjesec dana nakon prve primjene brizgalicu baciti u otpad.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Liraglutide STADA

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Liraglutid STADA 6 mg/ml injekcija
liraglutid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Liraglutid STADA 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici liraglutid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Liraglutid STADA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Liraglutide STADA
3. Kako primjenjivati lijek Liraglutide STADA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Liraglutide STADA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Liraglutid STADA i za što se koristi

Liraglutid STADA sadrži djelatnu tvar liraglutid koja pomaže Vašem organizmu da snizi razinu šećera u krvi samo onda kad je šećer u krvi previsok. Također usporava prolazak hrane kroz želudac i može pomoći spriječiti bolest srca.

Liraglutid STADA koristi se samostalno ako ne postizete dobru kontrolu šećera u krvi samo dijetom i tjelovježbom, a ne možete uzimati metformin (drugi lijek za šećernu bolest).

Liraglutid STADA koristi se s drugim lijekovima za šećernu bolest kada oni nisu dovoljni za kontrolu razine šećera u krvi. To mogu biti:

- lijekovi za liječenje šećerne bolesti koji se primjenjuju kroz usta (primjerice, metformin, pioglitazon, sulfonilureja, inhibitor suprijenosnika natrija-glukoze 2 (inhibitor SGLT2)) i/ili inzulin.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Liraglutide STADA

Nemojte primjenjivati lijek Liraglutide STADA

- ako ste alergični na liraglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- prije nego primijenite lijek Liraglutide STADA.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Ako znate da ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu u kojem ćete biti pod anestezijom (u stanju sna), obavijestite svog liječnika da uzimate lijek Liraglutide STADA.

Ovaj lijek ne smijete primjenjivati ako imate šećernu bolest tipa 1 (tijelo uopće ne stvara inzulin) ili dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi i pojačanim naporom pri disanju). To nije inzulin i stoga se ne smije koristiti kao zamjena za inzulin.

Primjena lijeka Liraglutid STADA ne preporučuje se ako ste na dijalizi.
Primjena lijeka Liraglutid STADA ne preporučuje se ako imate tešku bolest jetre.
Primjena lijeka Liraglutid STADA se ne preporučuje ako imate teško zatajenje srca.

Ovaj lijek se ne preporučuje ako imate teških problema sa želucem ili crijevima, što rezultira odgođenim pražnjenjem želuca (naziva se i gastropareza) ili upalnu bolest crijeva.

Ako imate simptome akutne upale gušterače, kao što je ustrajna i jaka bol u trbuhu, morate se odmah posavjetovati s liječnikom (pogledajte dio 4).

Ako imate bolest štitnjače uključujući čvoriće u štitnjači i povećanu štitnu žlijezdu, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Pri započinjanju liječenja lijekom Liraglutid STADA u nekim slučajevima možete osjetiti gubitak tekućine/dehidraciju, primjerice u slučaju povraćanja, mučnine i proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju tako što ćete piti puno tekućine. Kontaktirajte svog liječnika ako imate bilo kakvih pitanja ili nedoumica.

Djeca i adolescenti

Liraglutid STADA može se primijeniti u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Liraglutide STADA

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je potrebno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:

- sulfonilureju (kao što je glimepirid ili glibenklamid) ili inzulin. Može se javiti hipoglikemija (niska razina šećera u krvi) kad lijek Liraglutid STADA primjenjujete zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, jer sulfonilureja i inzulin povećavaju rizik od hipoglikemije. Kad prvi puta započnete ove lijekove uzimati zajedno, liječnik Vam može reći da smanjite dozu sulfonilureje ili inzulina. Pogledajte dio 4. za znakove upozorenja na nizak šećer u krvi. Ako uzimate i sulfonilureju (kao što je glimepirid ili glibenklamid) ili inzulin, liječnik Vam može reći da provjerite razine šećera u krvi. To će pomoći Vašem liječniku da odluči da li je potrebno promijeniti dozu sulfonilureje ili inzulina.
- ako primjenjujete inzulin, Vaš će vas liječnik uputiti kako da smanjite dozu inzulina te će Vam preporučiti da učestalije pratite razinu šećera u krvi kako biste izbjegli hiperglikemiju (visoka razina šećera u krvi) i dijabetičku ketoacidozu (komplikacija dijabetesa koja se pojavljuje ako organizam ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina).
- varfarin ili druge lijekove protiv zgrušavanja krvi koji se uzimaju kroz usta. Možda će biti potrebne učestalije pretrage krvi kako bi se odredila sposobnost zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Liraglutid STADA ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće jer nije poznato može li naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Nije poznato prelazi li liraglutid u majčino mlijeko, stoga nemojte koristiti ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) može umanjiti Vašu sposobnost koncentracije. Izbjegavajte upravljanje vozilima ili strojevima ako osjetite znakove hipoglikemije. Pogledajte dio 4. za znakove upozorenja na nizak šećer u krvi. Posavjetujte se s liječnikom kako biste dobili dodatne podatke o ovoj temi.

Liraglutid STADA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Liraglutide STADA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

- Početna doza je 0,6 mg jedanput na dan, kroz najmanje jedan tjedan.
- Liječnik će Vam reći kad trebate povići dozu na 1,2 mg jedanput na dan.
- Liječnik Vam može reći da povići dozu na 1,8 mg jedanput na dan, ako se uz dozu od 1,2 mg nije postigla primjerena regulacija glukoze u krvi.

Nemojte mijenjati dozu lijeka ako Vam liječnik to nije rekao.

Liraglutid STADA daje se kao injekcija pod kožu (supkutano). Nemojte je injicirati u venu ili mišić. Najbolja mjesta za davanje injekcija su prednja strana bedara, područje trbuha (abdomen) ili nadlaktica. Svakog dana promijenite mjesto injiciranja kako biste smanjili rizik od nastanka krvžica.

Injekciju si možete dati u bilo koje doba dana, bez obzira na obroke. Kad jednom utvrdite koje doba dana Vam je najprikladnije, poželjno je lijek Liraglutid STADA injicirati otprilike u isto vrijeme svakog dana.

Prije prve uporabe brizgalice liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako je upotrebljavati. Detaljne upute za uporabu nalaze se na poledini ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Liraglutid STADA nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Liraglutid STADA nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom. Možda ćete trebati medicinski tretman. Može se pojaviti mučnina, povraćanje, proljev ili niska razina šećera u krvi (hipoglikemija). Za znakove upozorenja na nisku razinu šećera u krvi pogledajte dio 4.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Liraglutide STADA

Ako ste zaboravili primijeniti jednu dozu, primijenite lijek Liraglutid STADA čim se sjetite. Međutim, ako je prošlo više od 12 sati od vremena kad ste trebali primijeniti lijek Liraglutide STADA, preskočite propuštenu dozu. Potom primijenite sljedeću dozu kako je uobičajeno sljedeći dan. Nemojte uzeti dodatnu dozu niti povećati dozu sljedeći dan kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Liraglutide STADA

Nemojte prestati primjenjivati lijek Liraglutid STADA bez razgovora s liječnikom. Ako ga prestanete primjenjivati, razina šećera u krvi može Vam se povići.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Hipoglikemija (niska razina šećera u krvi). Znakovi koji upozoravaju na nisku razinu šećera u krvi mogu se pojaviti iznenada, a mogu uključivati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu, snažan osjećaj gladi, promjene vida, osjećaj pospanosti, osjećaj slabosti, nervozu, tjeskobu, smetenost, poteškoće s koncentracijom te tresavicu (nevoljno drhtanje). Liječnik će Vam reći kako liječiti nizak šećer u krvi i što učiniti primijetite li te znakove upozorenja. Veća je vjerojatnost da će se to dogoditi ako uzimate i sulfonilureju ili inzulin. Liječnik Vam može smanjiti dozu ovih lijekova prije nego započnete s

primjenom lijeka Liraglutide STADA.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Težak oblik alergijske reakcije (anafilaktička reakcija) s dodatnim simptomima kao što su problemi s disanjem, oticanje grla i lica, ubrzani otkucaji srca itd. Ako osjetite ove simptome, morate odmah zatražiti medicinsku pomoć i što prije obavijestiti svog liječnika.
- Opstrukcija crijeva. Teški oblik zatvora s dodatnim simptomima kao što je bol u trbuhu, nadutost, povraćanje itd.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- Slučajevi upale gušterače (pankreatitis). Pankreatitis može biti ozbiljno medicinsko stanje, potencijalno opasno po život. Prestanite primjenjivati lijek Liraglutid STADA i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava:
Jaku i ustrajnu bol u abdomenu (području trbuha) koja se može protezati na leđa, kao i mučninu i povraćanje, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Druge nuspojave

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Mučnina. Obično prolazi s vremenom.
- Proljev. Obično prolazi s vremenom.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Povraćanje

Pri započinjanju liječenja lijekom Liraglutid STADA u nekim slučajevima možete osjetiti gubitak tekućine / dehidraciju, primjerice u slučaju povraćanja, mučnine i proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju tako što ćete piti puno tekućine.

- Glavobolja
- Probavne tegobe
- Upala želuca (gastritis). Znakovi uključuju bolove u želucu, mučninu i povraćanje.
- Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB). Znakovi uključuju žgaravicu.
- Bolan ili otečen trbuh (abdomen)
- Nelagoda u trbuhu
- Zatvor
- Vjetrovi (flatulencija)
- Smanjen apetit
- Bronhitis
- Obična prehlada
- Omaglica
- Ubrzan puls
- Umor
- Zubobolja
- Reakcije na mjestu injiciranja (kao što su modrice, bol, nadraženost, svrbež i osip)
- Porast enzima gušterače (kao što su lipaza i amilaza).

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Alergijske reakcije kao što su pruritus (svrbež) i koprivnjača (vrsta kožnog osipa)
- Dehidracija, ponekad sa smanjenjem bubrežne funkcije
- Opće loše stanje (malaksalost)
- Žučni kamenci
- Upala žučnog mjehura
- Poremećaj osjeta okusa
- Odgođeno pražnjenje želuca.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Kvržice ispod kože koje mogu biti uzrokovane nakupljanjem bjelančevine koja se zove amiloid (kožna amiloidoza, učestalost nuspojave nije poznata).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Liraglutide STADA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije otvaranja:

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Tijekom uporabe:

Brizgalicu možete koristiti mjesec dana ako je čuvate na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C), dalje od odjeljka za zamrzavanje. Ne zamrzavati.

Kad brizgalicu ne koristite, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako otopina nije bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Liraglutid STADA sadrži

- Djelatna tvar je liraglutid. Jedan ml otopine za injekciju sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.
- Drugi sastojci su propilenglikol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, fenol, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za podešavanje pH) te voda za injekcije.

Kako Liraglutid STADA izgleda i sadržaj pakiranja

Liraglutid STADA je bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine za isporuku 30 doza od 0,6 mg, 15 doza od 1,2 mg ili 10 doza od 1,8 mg.

Liraglutid STADA dostupna je u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 3, 5 ili 10 brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Igle nisu priložene.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

Proizvođač

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel

Njemačka

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

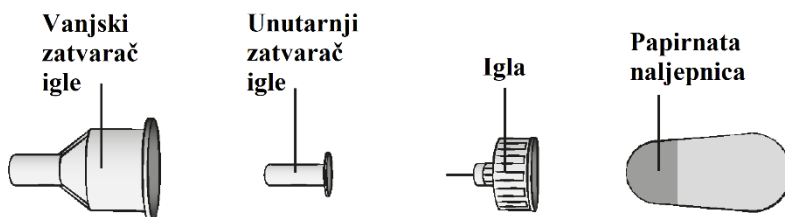
Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

UPUTE ZA UPORABU BRIZGALICE LIRAGLUTIDE STADA

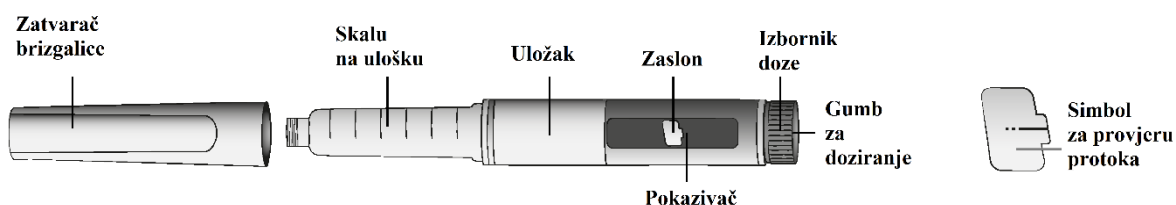
**Prije uporabe brizgalice
pozorno pročitajte ove upute.**

Vaša brizgalica sadrži 18 mg liraglutida. Možete odabrati doze od 0,6 mg, 1,2 mg i 1,8 mg. Brizgalica je namijenjena za uporabu s jednokratnim iglama za injekciju duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G (0,25/0,23 mm).

Igla (primjer)



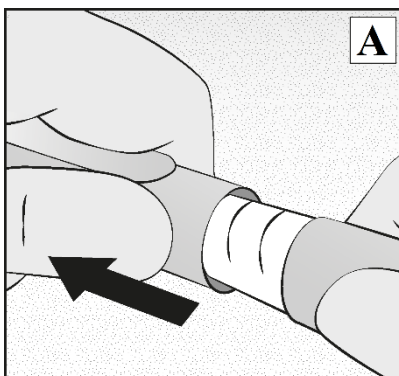
Brizgalica Liraglutide STADA



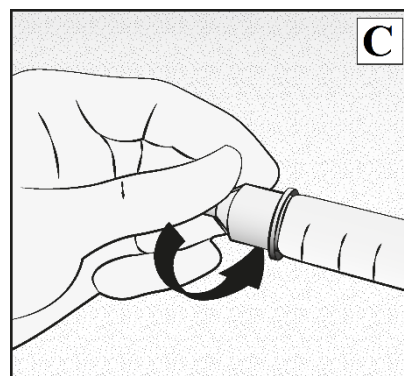
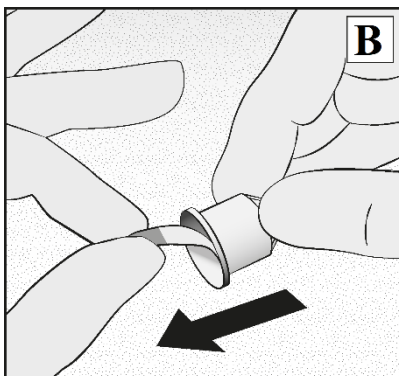
Priprema brizgalice

Provjerite naziv i obojenu naljepnicu Vaše brizgalice kako biste bili sigurni da sadrži liraglutid. Primjena krivog lijeka može uzrokovati teške posljedice.

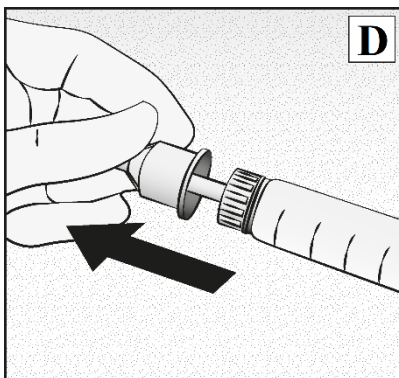
Skinite zatvarač brizgalice.



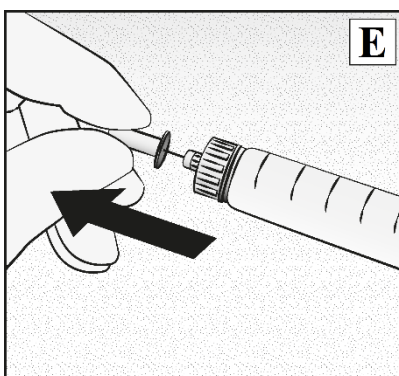
Skinite papirnatu naljepnicu s nove jednokratne igle. Navijte iglu ravno i čvrsto na brizgalicu.



Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za poslije.



Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga u otpad.



- ⚠ Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Time se smanjuje rizik od onečišćenja, infekcije, istjecanja liraglutida, začepljenja igala i netočnog doziranja.
- ⚠ Pazite da ne savijete ili oštetite iglu.
- ⚠ Kad jednom skinete unutarnji zatvarač igle, nikad ga ne pokušavajte vratiti na iglu. Mogli biste se ubosti na iglu.

Održavanje brizgalice

- Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu ili je rastavljati.
- Držite brizgalicu zaštićenu od prašine, prljavštine i svih vrsta tekućina.
- Čistite brizgalicu tkaninom navlaženom blagim deterdžentom.
- Nemojte je pokušavati prati, namakati ili podmazivati – to može oštetiti brizgalicu.

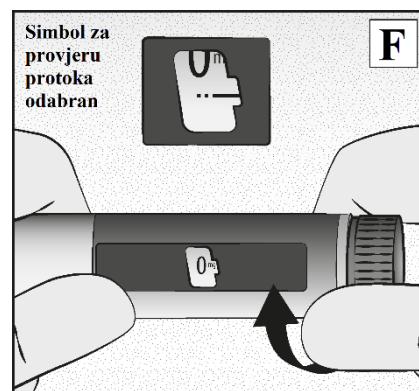
⚠ Važne informacije

- Nemojte dijeliti svoju brizgalicu i igle s drugim osobama.
- Držite brizgalicu izvan dohvata drugih osoba, osobito djece.
- Svaki dan promijenite mjesto injiciranja kako biste smanjili rizik od nastanka kvržica.

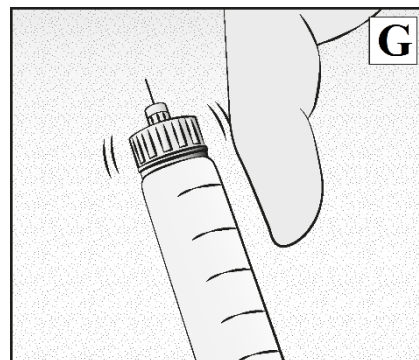
Provjerite protok svaki puta kad uzmete novu brizgalicu

Provjerite protok prije prvog injiciranja svaki puta kad uzmete novu brizgalicu. Ako je brizgatica već u upotrebi, prijedite na dio „Odabir doze”, korak I.

Okrećite izbornik doze dok se simbol za provjeru protoka ne poravna s pokazivačem.



Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore. Nekoliko puta lagano kucnite prstom po ulošku. Tako će se mjehurići zraka skupiti na vrhu uloška.

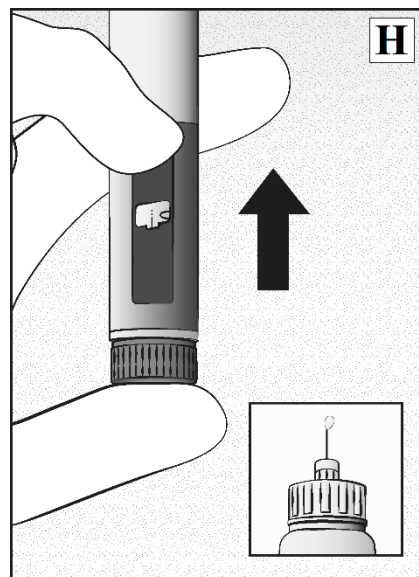


Držeći iglu prema gore pritisnite gumb za doziranje sve dok se 0 mg ne poravna s pokazivačem.

Kapljica liraglutida trebala bi se pojaviti na vrhu igle. Ako se kapljica ne pojavi, ponavljajte korake **F** do **H** do četiri puta.

Ako se još uvijek ne pojavi kapljica liraglutida, promijenite iglu i ponovite korake **F** do **H** još jednom.

Nemojte koristiti brizgalicu ako se kapljica liraglutida i dalje ne pojavljuje. To ukazuje da je brizgalice neispravna pa morate upotrijebiti novu.



⚠ Ako Vam je brizgalice ispala na tvrdi površinu ili sumnjate da s njom nešto nije u redu, uvijek stavite novu jednokratnu iglu i provjerite protok prije injiciranja.

Odabir doze

Uvijek provjerite je li pokazivač poravnan sa 0 mg.

Okrećite izbornik doze sve dok se potrebna doza ne poravna s pokazivačem (0,6 mg, 1,2 mg ili 1,8 mg).

Ako zabunom odaberete pogrešnu dozu, jednostavno je promijenite okretanjem izbornika doze unaprijed ili unazad sve dok se ispravna doza ne poravna s pokazivačem.

Pazite da ne pritisnete gumb za doziranje kad okrećete izbornik doze unazad, jer bi liraglutid mogao iscuriti.

Ako se izbornik doze zaustavi prije negoli se potrebna doza poravnala s pokazivačem, to znači da nije ostalo dovoljno liraglutida za cijelu dozu. Tada možete učiniti sljedeće:

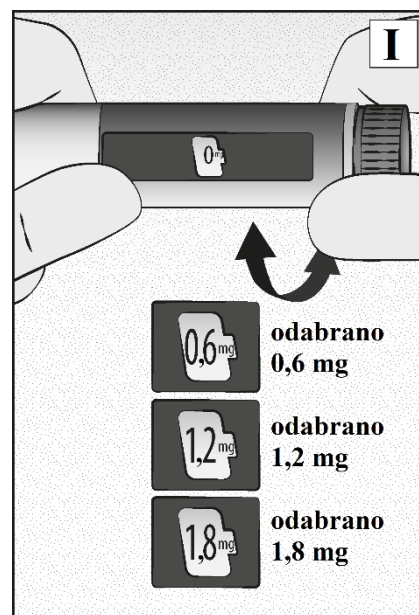
Razdijelite Vašu dozu u dvije injekcije:

Okrećite izbornik doze u bilo kojem smjeru sve dok se 0,6 mg ili 1,2 mg ne poravna s pokazivačem. Injicirajte dozu. Potom pripremite novu brizgalicu za injiciranje i injicirajte preostali broj mg kako biste dopunili svoju dozu.

Dozu možete razdijeliti između sadašnje i nove brizgalice, samo ako ste za to obučeni ili su Vas tako savjerovali Vaš liječnik ili medicinska sestra. Koristite kalkulator za planiranje doza. Ako pogrešno razdijelite dozu, mogli biste injicirati previše ili premalo liraglutida.

Injicirajte cijelu dozu novom brizgalicom:

Ako se izbornik doze zaustavi prije negoli se 0,6 mg poravna s pokazivačem, pripremite novu brizgalicu i injicirajte cijelu dozu novom brizgalicom.



⚠ Nemojte pokušavati odabrati druge doze osim onih od 0,6 mg, 1,2 mg ili 1,8 mg. Brojke na zaslonu moraju se precizno poravnati s pokazivačem kako biste dobili točnu dozu.

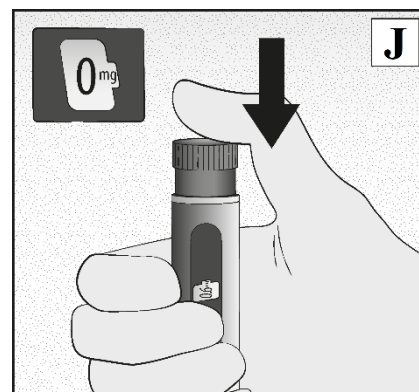
Izbornik doze škljoca kad ga se okreće.

Nemojte koristiti taj zvuk za odabir doze. Nemojte koristiti skalu na ulošku za mjerenje količine liraglutida koju ćete injicirati – to nije dovoljno točno.

Injicirajte svoju dozu

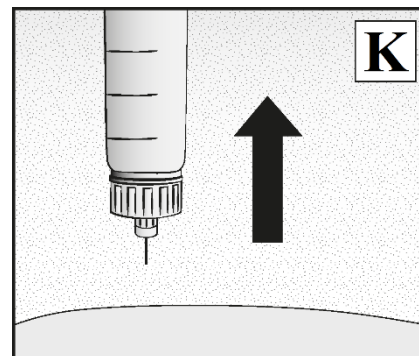
Uvedite iglu u kožu tehnikom injiciranja koju Vam je pokazao liječnik ili medicinska sestra. Potom slijedite niže navedene upute:

Injicirajte tako da pritisnete gumb za doziranje sve dok se 0 mg ne poravna s pokazivačem. Pazite da ostalim prstima ne dotičete zaslon ili da postrance ne pritisnete izbornik doze tijekom injiciranja, jer bi to moglo blokirati injiciranje. Držite gumb za doziranje pritisnutim i zadržite iglu pod kožom najmanje 6 sekundi. Tako ćete biti sigurni da ste primili cijelu dozu.

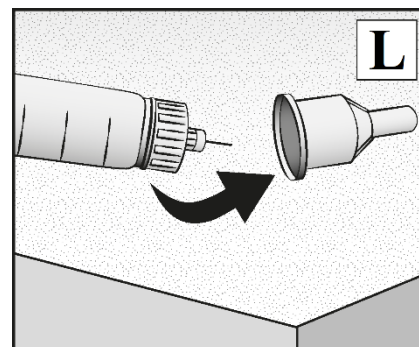


Izvucite iglu.

Nakon toga možete vidjeti kapljicu liraglutida na vrhu igle.
To je normalno i nema učinka na Vašu dozu.

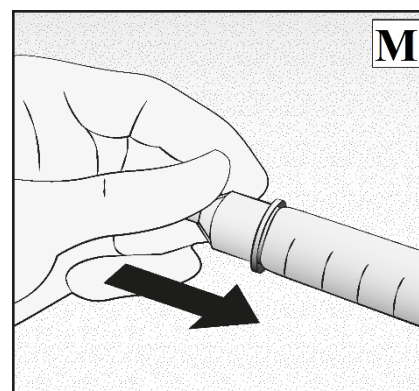


Gurnite vrh igle u vanjski zatvarač igle ne dotičući iglu ili vanjski zatvarač igle.



Kad je igla pokrivena, pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja. Potom odvijte iglu. Pažljivo je bacite u otpad i vratite zatvarač na brizgalicu.

Kad je brizgalice prazna pažljivo je bacite u otpad, bez pričvršćene igle. Brizgalicu i iglu bacite u otpad sukladno lokalnim propisima.



- ⚠ Nakon svakog injiciranja uvijek skinite iglu i spremite svoju brizgalicu bez pričvršćene igle.
- ⚠ Tako se smanjuje rizik od onečišćenja, infekcije, istjecanja liraglutida, začepljenja igala i netočnog doziranja.
- ⚠ Osobe koje skrbe za bolesnika moraju biti osobito oprezne pri rukovanju rabljenim iglama kako bi spriječile ozljedu iglama i križnu infekciju.