

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Liraglutida STADA 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține liraglutidă 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutidă 18 mg în 3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră sau aproape incoloră, izotonă, practic lipsită de particule vizibile; pH=8,15.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Liraglutida STADA este indicat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice:

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

Pentru informații privind rezultatele studiului în ceea ce privește asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutidă pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

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

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutida STADA. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree și insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Liraglutida STADA și se reduce doza de insulină. Se recomandă reducerea în trepte a dozei de insulină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici(> 65 de ani)

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Liraglutida STADA este pentru administrare subcutanată.

Liraglutida STADA nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutida STADA se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă și poate fi injectat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutida STADA să fie injectată în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil. Locurile de administrare a injecției trebuie alternate de fiecare dată pentru a reduce riscul depunerilor amiloide la locul injectării (vezi pct. 4.8). Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Liraglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Liraglutida nu este un înlocuitor pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA (New York Heart Association) și, de aceea, liraglutida nu este recomandată pentru utilizare la acești pacienți.

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

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

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

Pancreatita acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor de receptor GLP-1. Pacienții

trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutidei trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutidei nu trebuie reluată (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Boala tiroidiană

Reacțiile adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutida trebuie utilizată cu precauție la această grupă de pacienți.

Hipoglicemia

Pacienții cărora li se administrează liraglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Deshidratarea

La pacienții tratați cu liraglutidă au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție ca să evite pierderea de lichide.

Excipienti

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, liraglutida a prezentat un potențial redus de interacțiuni farmacocinetice cu alte substanțe active metabolizate de citocromul P450 și legate de proteinele plasmatic.

Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutidei poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutidă au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

Warfarina și alți derivați cumarinici

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

Paracetamol

După o doză unică de 1 000 mg de paracetamol, liraglutida nu a modificat expunerea totală la acest medicament. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 31%, iar t_{max} mediu a fost întârziat cu până la 15 min. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a paracetamolului.

Atorvastatina

După administrarea unei doze unice de atorvastatină 40 mg, liraglutida nu a modificat în mod relevant din punct de vedere clinic expunerea totală la atorvastatină. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează împreună cu liraglutida. Cu liraglutidă, C_{max} a

atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar t_{max} mediu a fost întârziat de la 1 oră la 3 ore.

Griseofulvina

După administrarea unei doze unice de griseofulvină 500 mg, liraglutida nu a modificat expunerea totală la acest medicament. C_{max} a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar t_{max} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și a altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxin

Administrarea unei doze unice de digoxin 1 mg cu liraglutidă a determinat o scădere a ASC a digoxinului cu 16%; C_{max} a scăzut cu 31%. t_{max} mediu al digoxinului fost întârziat de la 1 oră la 1,5 ore. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxin.

Lisinopril

Administrarea unei doze unice de lisinopril 20 mg cu liraglutidă a determinat o scădere a ASC a lisinoprilului cu 15%; C_{max} a scăzut cu 27%. Cu liraglutidă, t_{max} mediu al lisinoprilului a fost întârziat de la 6 ore la 8 ore. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice a unui contraceptiv oral, liraglutida a redus C_{max} de etinilestradiol și levonorgestrel cu 12% și respectiv 13%, iar t_{max} a fost întârziat cu 1,5 ore pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect clinic relevant privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. De aceea, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi afectat la administrarea concomitentă cu liraglutidă.

Insulina

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

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă liraglutida se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că excreția în lapte a liraglutidei și a metabolizilor cu o structură asemănătoare este scăzută. Studiile non-clinice au evidențiat o reducere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a

tratamentului (vezi pct. 5.3). Datorită lipsei de experiență, liraglutida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

Liraglutida nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

Baza de date MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită				
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice		

Baza de date MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli	Disgeuzie			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace				
Tulburări gastrointestinale	Greață Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)	
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit			Amiloidoză cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale Insuficiență renală acută			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la locul de injectare	Stare generală de rău			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei* Valori crescute ale amilazemiei*				

* din studii clinice controlate de fază 3b și 4 numai când sunt măsurate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic cu liraglutidă ca monoterapie, frecvența hipoglicemiei raportată pentru liraglutidă a fost mai mică decât frecvența raportată la pacienții tratați cu comparatorul activ (glimepiridă). Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost tulburările gastro-intestinale, infecțiile și infestările.

Hipoglicemia

În studiile clinice, cele mai multe episoade de hipoglicemie confirmată au fost ușoare. În studiul în care a fost utilizat liraglutidă ca monoterapie, nu s-au observat episoade hipoglicemice severe. Hipoglicemia severă poate apărea mai puțin frecvent și a fost observată mai ales dacă liraglutida este

asociată cu o sulfoniluree (0,02 evenimente/pacient și an). Foarte puține episoade (0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării liraglutidei în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree. Riscul de hipoglicemie este mic dacă se asociază insulina bazală cu liraglutidă (1,0 evenimente per pacient și an, vezi pct. 5.1). În studiul clinic LEADER, episoadele de hipoglicemie severă au fost raportate cu o frecvență mai mică pentru liraglutidă comparativ cu placebo (1,0 comparativ cu 1,5 evenimente per 100 pacient-ani; rată estimată de 0,69 [0,51 până la 0,93]) (vezi pct. 5.1). În cazul pacienților tratați cu insulină premixată la momentul inițial și apoi timp de cel puțin 26 săptămâni, rata de apariție a hipoglicemiei severe a fost de 2,2 evenimente per 100 pacient-ani atât pentru liraglutidă, cât și pentru placebo.

Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutida este administrată concomitent cu metformin, 20,7% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 12,6% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Când liraglutida este administrată concomitent cu o sulfoniluree, 9,1% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de greață, iar 7,9% dintre pacienți au raportat cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză. La majoritatea pacienților care inițial au prezentat greață, frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutidă. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60-90 ml/min și respectiv 30-59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutidă.

Litiază biliară și colecistită

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

Amiloidoză cutanată

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

Întreruperea tratamentului

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

Reacții adverse la nivelul locului de injectare

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

Pancreatită

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

Reacții alergice

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

Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a liraglutidei. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu liraglutidă.

Copii și adolescenți

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Rata episoadelor hipoglicemice confirmate a fost mai mare pentru liraglutidă (0,58 evenimente/pacient-an) comparativ cu placebo (0,29 evenimente/pacient-an). La pacienții tratați cu insulină înainte de un episod hipoglicemic confirmat, rata a fost mai mare în cazul administrării de liraglutidă (1,82 evenimente/pacient-an) comparativ cu placebo (0,91 evenimente/pacient-an). Nu au apărut episoade hipoglicemice severe în grupul de pacienți tratați cu liraglutidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și în utilizarea după punerea pe piață au fost raportate supradozaje de până la 40 de ori (72 mg) doza de menținere recomandată. Evenimentele raportate au inclus greață severă, vărsături, diaree și hipoglicemie severă.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), excluzând insuline. Codul ATC: A10BJ02

Mecanism de acțiune

Liraglutida este un analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), cu structură identică în proporție de 97% cu GLP-1 uman, care se leagă și activează receptorul GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta pentru GLP-1 natural, un hormon incretinic endogen, care potențează celulele beta pancreatice dependente de glucoză. La om, spre deosebire de GLP-1 natural, liraglutida are un profil farmacocinetic și farmacodinamic potrivit pentru administrarea o dată pe zi. După administrarea subcutanată, profilul de acțiune de lungă durată are la bază trei mecanisme: auto-asocierea, care are ca rezultat o absorbție lentă; legarea de albumină; și o stabilitate enzimatică superioară față de enzimele dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) și endopeptidazele neutre (EPN), determinând un timp de înjumătățire plasmatică mai mare.

Acțiunea liraglutidei este mediată printr-o interacțiune specifică cu receptorii GLP-1, care determină o creștere a adenozin monofosfatului ciclic (AMPC). Liraglutida stimulează secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză. Simultan, liraglutida reduce secreția prea mare de glucagon, tot într-un mod dependent de glucoză. Astfel, atunci când glicemia crește, secreția de insulină este stimulată, iar secreția de glucagon este inhibată. Invers, în cazul hipoglicemiei, liraglutida reduce secreția de insulină și nu împiedică secreția de glucagon. De asemenea, mecanismul de scădere a glicemiei implică și o ușoară încetinire a golirii stomacului. Liraglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos prin mecanisme care implică reducerea apetitului alimentar și a aportului energetic, GLP-1 este un regulator fiziologic al apetitului și al consumului de alimente însă mecanismul exact de acțiune nu este foarte clar.

În studiile la animale, administrarea periferică de liraglutidă a condus la absorbția în regiuni specifice ale creierului implicate în reglarea apetitului, unde liraglutida, prin activarea specifică a receptorului GLP-1 (GLP-1R), a crescut gradul de sațietate și a scăzut senzația de foame, în acest mod conducând la scăderea greutateii corporale.

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

Efecte farmacodinamice

Liraglutida acționează pe durata a 24 de ore și îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea glicemiei à jeun și post-prandiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare sunt elemente esențiale ale tratamentului diabetului de tip 2.

Pentru a evalua efectele liraglutidei asupra controlului glicemic, au fost realizate cinci studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate, de fază 3a, la adulți (Tabel 2). Tratamentul cu liraglutidă a determinat îmbunătățiri semnificative clinic și statistic ale hemoglobinei glicozilate A_{1c} (HbA_{1c}), glicemiei à jeun și glicemiei post-prandiale, comparativ cu placebo.

Aceste studii au inclus 3 978 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (2 501 pacienți tratați cu liraglutidă), dintre care 53,7% bărbați și 46,3% femei, 797 pacienți (508 tratați cu liraglutidă) cu vârsta ≥ 65 de ani și 113 pacienți (66 tratați liraglutidă) cu vârsta ≥ 75 de ani.

Studii clinice suplimentare au fost realizate cu liraglutidă. Acestea au inclus 1 901 pacienți în patru studii clinice controlate, randomizate, deschise (incluzând 464, 658, 323 și 177 pacienți pe studiu clinic) și un studiu clinic controlat, randomizat, dublu-orb cu pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (279 pacienți).

De asemenea, a fost efectuat un studiu clinic amplu cu liraglutidă pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare (studiul clinic LEADER) la 9 340 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut.

- Controlul glicemiei

Monoterapie

Liraglutida administrată în monoterapie o perioadă de 52 de săptămâni a determinat scăderi semnificative statistic și susținute ale HbA_{1c}, comparativ cu administrarea dozei de glimepiridă 8 mg (−0,84% pentru doza de liraglutidă 1,2 mg, −1,14% pentru doza de liraglutidă 1,8 mg, comparativ cu −0,51% pentru comparator) la pacienții tratați anterior fie prin dietă și exerciții fizice, fie cu medicamente antidiabetice orale în monoterapie, la maximum jumătate din doza maximă (Tabel 2).

Asocierea cu medicamente antidiabetice orale

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

Tabelul 2 Studii clinice de fază 3 cu liraglutid în monoterapie (52 săptămâni) și în asociere cu antidiabetice orale (26 săptămâni)

	N	HbA _{1c} medie inițială (%)	Modificare a HbA _{1c} medii față de valoarea inițială (%)	Pacienți (%) care au obținut HbA _{1c} < 7%	Greutate corporală medie inițială (kg)	Modificare a greutății corporale medii față de valoarea inițială (kg)
Monoterapie						
Liraglutidă 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutidă 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepiridă 8 mg pe zi	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
În asociere cu metformin (2 000 mg pe zi)						
Liraglutidă 1,2 mg	240	8,3	-0,97†	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutidă 1,8 mg	242	8,4	-1,00†	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepiridă 4 mg pe zi	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
În asociere cu glimepiridă (4 mg pe zi)						
Liraglutidă 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutidă 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazonă 4 mg pe zi	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
În asociere cu metformin (2 000 mg pe zi) + rosiglitazonă (4 mg de două ori pe zi)						
Liraglutidă 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutidă 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
În asociere cu metformin (2 000 mg pe zi) + glimepiridă (4 mg pe zi)						
Liraglutidă 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulină glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
În asociere cu SGLT2i⁵ ± metformin (≥ 1 500 mg/zi)						
Liraglutidă 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

* Superioritate (p < 0,01) față de comparatorul activ

** Superioritate (p < 0,0001) față de comparatorul activ

*** Superioritate (p < 0,001) față de comparatorul activ

† Non-inferioritate (p < 0,0001) față de comparatorul activ

¹ Toți pacienții

² Monoterapie anterioară cu antidiabetice orale

³ Pacienți tratați anterior prin dietă

⁵ Liraglutid în asociere cu SGLT2i a fost investigat la toate dozele aprobate de SGLT2i

⁴ Stabilirea dozei de insulină glargin a fost deschisă și s-a aplicat conform Ghidului pentru ajustarea dozei de insulină glargin. Stabilirea treptată a dozei de insulină glargin a fost efectuată de pacient, conform instrucțiunilor investigatorului:

Ghid de ajustare a dozei de insulină glargin

Auto-monitorizarea glicemiei á jeun	Creșterea dozei de insulină glargin (UI)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) Ținta	Fără modificări
> 5,5 și < 6,7 mmol/l (> 100 și < 120 mg/dl)	0 – 2 UI ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 UI

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

Asocierea cu insulină

Într-un studiu cu durată de 104 săptămâni, 57% dintre pacienții cu diabet de tip 2 tratați cu insulină

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

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

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

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală

Într-un studiu clinic dublu-orb pentru compararea eficacității și siguranței pentru liraglutidă 1,8 mg față de placebo asociată cu insulină și/sau antidiabetice orale, la pacienții diagnosticați cu diabet tip 2 și insuficiență renală moderată, liraglutida a fost superioară în scăderea HbA_{1c} după 26 de săptămâni ($-1,05\%$ față de $-0,38\%$) comparativ cu tratamentul placebo.

Un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins HbA_{1c} sub 7% cu liraglutidă comparativ cu placebo (52,8% față de 19,5%). În ambele grupuri a fost observată o scădere a masei corporale: $-2,4$ kg cu liraglutidă față de $-1,09$ kg cu placebo.

Episoadele hipoglicemice au fost comparabile în ambele grupuri de tratament. Profilul de siguranță al liraglutidei a fost similar cu cel observat în alte studii clinice efectuate cu liraglutidă.

- Proporția pacienților care au obținut reducerea HbA_{1c}
Liraglutida administrată în monoterapie a determinat un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți care au atins valori ale $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ la 52 săptămâni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat glimepiridă (37,6% pentru doza de liraglutidă de 1,8 mg și 28,0% pentru doza de liraglutidă de 1,2 mg, față de 16,2% pentru comparator).

Liraglutidă administrată în asociere cu metformin, cu glimepiridă, cu metformin și rosiglitazonă, sau SGLT2i ± metformin, a determinat o creștere semnificativă statistic a proc pacienților care au obținut o valoare a $HbA_{1c} \leq 6,5$ la 26 de săptămâni, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat aceste medicamente în monoterapie.

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

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

- Funcția celulelor beta
Studiile clinice efectuate cu liraglutidă au evidențiat o îmbunătățire a funcției celulelor beta pe baza

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

- Greutatea corporală

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

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

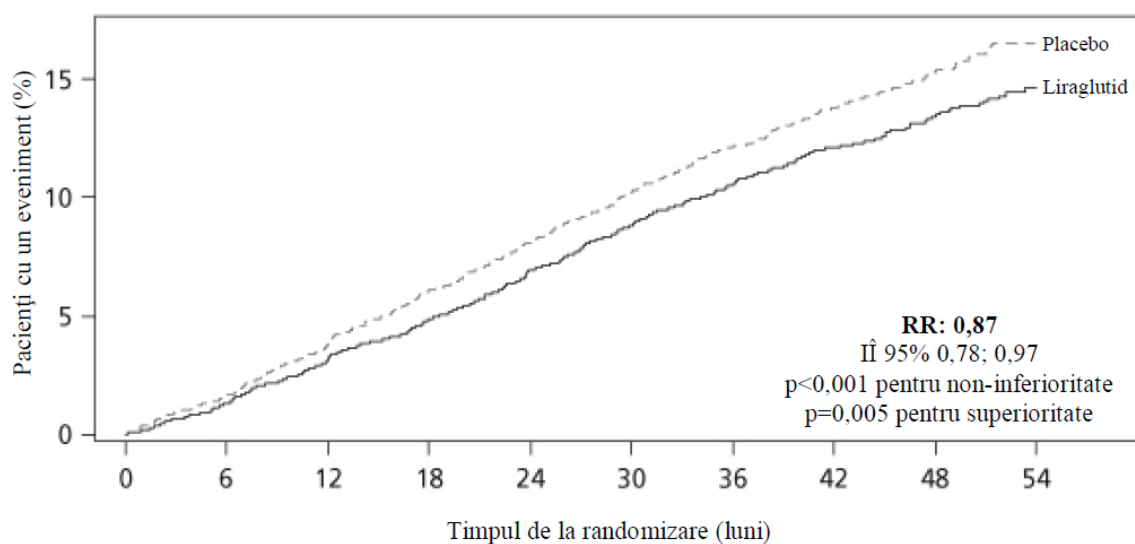
- Evaluare cardiovasculară

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

Studiul clinic Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) a fost un studiu multicentric, controlat cu placebo, dublu orb. Au fost alocați 9 340 pacienți în mod aleatoriu fie pentru tratamentul cu liraglutidă (4 668), fie pentru a li se administra placebo (4 672), ambele în asociere cu tratamentul standard pentru HbA1c și factori de risc cardiovascular (CV). Rezultatul principal și statusul vital la finalizarea studiului au putut fi evaluate în cazul a 99,7% și 99,6% dintre participanții randomizați pentru a li se administra liraglutidă și, respectiv, placebo. Durata monitorizării a fost de minimum 3,5 ani până la maximum 5 ani. Populația de studiu a inclus pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n = 4 329) și ≥ 75 ani (n = 836) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 3 907), moderată (n = 1 934) sau severă (n = 224). Vârsta medie a fost de 64 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat era de 12,8 ani.

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

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



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

FAS: set complet de analiză
 (full analysis set)

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

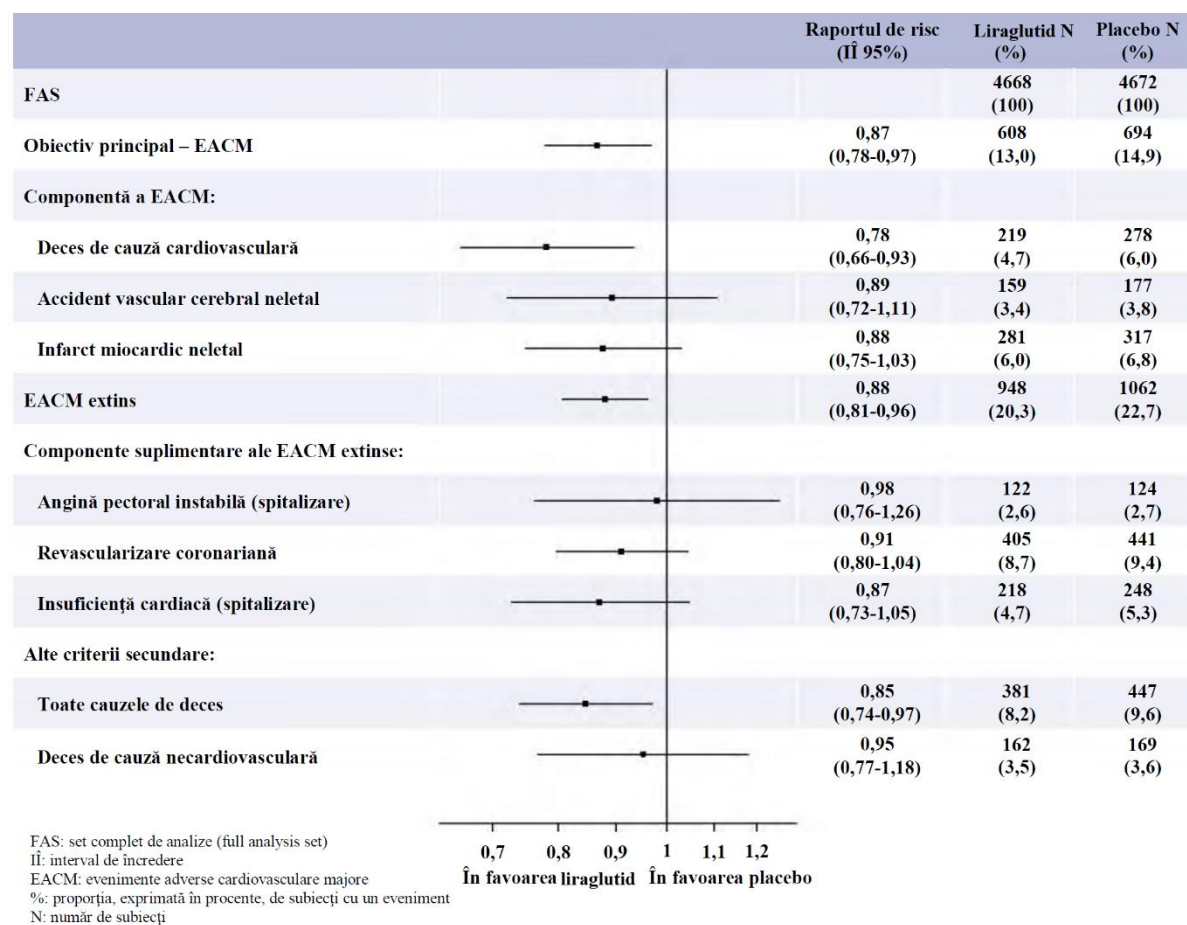


Figura 2: Diagrama analizelor privind tipurile individuale de evenimente cardiovasculare – populația FAS

O reducere semnificativă și susținută a HbA_{1c} de la momentul inițial până la luna 36 a fost observată cu liraglutidă comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de îngrijire (−1,16% comparativ

cu -0,77%; diferența de tratament estimată [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]). Necesitatea de a suplimenta tratamentul cu insulină a fost redusă cu 48% cu liraglutidă comparativ cu placebo la pacienții netratați cu insulină la momentul inițial (RR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Tensiune arterială și frecvență cardiacă

Pe durata studiilor clinice de fază 3a, liraglutida a redus tensiunea arterială sistolică cu o valoare medie de 2,3 până la 6,7 mmHg comparativ cu momentul inițial, iar față de comparatorul activ reducerea a fost de 1,9 până la 4,5 mmHg.

În studiul clinic de lungă durată LEADER, a fost observată pentru liraglutidă, o creștere medie a frecvenței cardiace cu 2 până la 3 bătăi pe minut comparativ cu momentul inițial. În studiul clinic LEADER, nu a fost observat niciun impact clinic, pe termen lung, al creșterii frecvenței cardiace asupra riscului de evenimente cardiovasculare.

- Evaluare microvasculară

În studiul clinic LEADER, evenimentele microvasculare au constat în evaluarea consecințelor de tip nefropatie și retinopatie. Analiza timpului până la apariția primului eveniment microvascular pentru liraglutidă comparativ cu placebo a arătat o valoare a RR de 0,84 [0,73; 0,97]. RR pentru liraglutidă comparativ cu placebo a fost de 0,78 [0,67; 0,92] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip nefropatie și de 1,15 [0,87; 1,52] pentru timpul până la apariția primului eveniment de tip retinopatie.

- Imunogenitate

În urma tratamentului cu liraglutidă, similar altor medicamente care conțin proteine sau peptide, cu potențial imunogen, pacienții pot dezvolta anticorpi anti-liraglutidă. În medie, 8,6% din pacienți dezvoltă anticorpi. Formarea de anticorpi nu este asociată cu scăderea eficacității de liraglutidei.

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța administrării liraglutidei 1,8 mg versus placebo ca terapie adăugată la metformin ± insulină la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, liraglutida a fost superioară tratamentului cu placebo scăzând HbA_{1c} după 26 de săptămâni (-1,06, [-1,65; 0,46]). Diferența de tratament în ceea ce privește valorile HbA_{1c} a fost de 1,3% după alte 26 de săptămâni de extensie deschisă, confirmând controlul glicemic susținut cu liraglutidă.

Profilul de eficacitate și siguranță al liraglutidei a fost comparabil cu cel observat la populația adultă tratată cu liraglutidă. Pe baza controlului glicemic adecvat sau a tolerabilității, 30% dintre subiecții aflați în studiu au rămas în tratament cu o doză de 0,6 mg, la 17% s-a crescut doza la 1,2 mg și la 53% s-a crescut doza la 1,8 mg.

Alte date clinice

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutidei (1,2 mg și 1,8 mg) și sitagliptinei (inhibitor de DPP-4, 100 mg) la pacienți inadecvat controlați cu tratament cu metformin (HbA_{1c} medie 8,5%), liraglutida s-a dovedit statistic superioară tratamentului cu sitagliptină prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,24%, -1,50% față de -0,90%, p< 0,0001). Pacienții tratați cu liraglutidă au prezentat o reducere semnificativă a greutateii corporale, comparativ cu pacienții tratați cu sitagliptină (-2,9 kg și -3,4 kg față de -1,0 kg, p< 0,0001). Un procent mai mare de pacienți tratați cu liraglutidă a experimentat o stare de rău tranzitorie față de pacienții tratați cu sitagliptină (20,8% și 27,1% pentru liraglutidă față de 4,6% pentru sitagliptină). Reducerea HbA_{1c} și superioritatea liraglutidei (1,2 mg și 1,8 mg) față de sitagliptină după 26 săptămâni de tratament erau prezente la 52 săptămâni de tratament (-1,29% și -1,51% față de -0,88%, p< 0,0001). Transferul pacienților de la sitagliptină la liraglutidă după 52 săptămâni de tratament a avut ca rezultat reducerea semnificativă statistic a HbA_{1c} (-0,24% și -0,45%, 95% ÎI: -0,41 la -0,07 și -0,67 la -0,23) la săptămâna 78, dar un grup formal de control nu a fost prezent.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța liraglutidei 1,8 mg o dată pe zi și

exenatidă 10 mcg de două ori pe zi la pacienți insuficient controlați cu tratament cu metformin și/sau sulfoniluree (HbA_{1c} mediu 8,3%), liraglutida a fost superioară statistic tratamentului cu exenatidă pentru reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni (-1,12% față de -0,79%; diferența de tratament estimată: -0,33; 95% ÎI: -0,47 la -0,18). Un număr semnificativ mai mare de pacienți au atins HbA_{1c} sub 7% cu liraglutidă comparativ cu exenatidă (54,2% față de 43,4%, p = 0,0015). Ambele tratamente au condus la o reducere a greutateii corporale de aproximativ 3 kg. Transferarea pacienților de la exenatidă la liraglutidă după 26 săptămâni de tratament a condus la o reducere suplimentară, semnificativă statistic a HbA_{1c} (-0,32%, 95% ÎI: -0,41 la -0,24) în săptămâna 40 dar nu a existat un grup formal de control. În timpul celor 26 săptămâni au apărut 12 reacții adverse severe la 235 pacienți (5,1%) care au utilizat liraglutidă în timp ce 6 reacții adverse severe au apărut la 232 pacienți (2,6%) care au utilizat exenatidă. Nu a existat un model consistent pentru clasificarea pe aparate, sisteme și organe a evenimentelor.

Într-un studiu clinic deschis care a comparat eficacitatea și siguranța administrării concomitente de liraglutidă 1,8 mg cu lixisenatidă 20 mcg la 404 pacienți insuficient controlați terapeutic cu metformin (HbA_{1c} medie 8,4%), liraglutida a fost superioară comparativ cu lixisenatida prin reducerea HbA_{1c} după 26 săptămâni de tratament (-1,83% față de -1,21%, p < 0,0001). Un număr semnificativ de pacienți au atins o valoare a HbA_{1c} sub 7% cu liraglutidă comparativ cu cei tratați cu lixisenatidă (74,2% față de 45,5%, p < 0,0001) precum și valoarea țintă de HbA_{1c} mai mică sau egală cu 6,5% (54,6% față de 26,2%, p < 0,0001). Reducerea greutateii corporale a fost observată la ambele brațe de tratament (-4,3 kg cu liraglutidă față de -3,7 kg cu lixisenatidă). Evenimentele adverse gastrointestinale au fost mai frecvent raportate în grupul de tratament cu liraglutidă (43,6% față de 37,1%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția liraglutidei după administrarea subcutanată este lentă, atingând concentrația plasmatică maximă după 8-12 ore de la administrare. După administrarea subcutanată a unei doze unice de liraglutidă 0,6 mg, concentrația plasmatică maximă estimată de liraglutidă a fost de 9,4 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 73 de kg). La o doză de liraglutidă 1,8 mg, concentrația plasmatică medie de liraglutidă la starea de echilibru (ASC_{τ/24}) a atins aproximativ 34 nmol/l (greutate corporală medie de aproximativ 76 de kg). Expunerea la liraglutidă scade odată cu creșterea greutateii corporale. Expunerea la liraglutidă a crescut proporțional cu doza. După administrarea unei singure doze, coeficientul de variație intraindividuală pentru ASC a liraglutidei a fost de 11%. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a liraglutidei este de aproximativ 55%.

Distribuție

După administrarea subcutanată, volumul aparent de distribuție este de 11-17 l. După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție al liraglutidei este de 0,07 l/kg. Liraglutida se leagă în proporție mare (> 98%) de proteinele plasmatic.

Metabolizare

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutidă marcată radioactiv [³H] unor subiecți sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutida intactă. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori (≤ 9% și ≤ 5% din radioactivitatea plasmatică totală). Liraglutida este metabolizată similar proteinelor mari, fără a se fi identificat un anumit organ ca principală cale de eliminare.

Eliminare

După o doză de liraglutidă-[³H], nu s-a detectat liraglutida nemodificată în urină sau fecale. Doar o mică parte din substanța radioactivă administrată a fost excretată ca metaboliți înrudiți cu liraglutida, în urină sau fecale (6% și respectiv 5%). Substanța radioactivă din urină și fecale a fost excretată mai ales în primele 6-8 zile și a corespuns celor trei metaboliți minori.

După administrarea subcutanată a unei singure doze de liraglutidă, clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 1,2 l/oră, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza rezultatelor unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși și a analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți (între 18 și 80 de ani), vârsta nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutidei.

Sexul

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți bărbați și femei și a unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși, sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutidei.

Originea etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice ale unui grup de pacienți care a inclus pacienți de rasă albă, neagră, asiatică și hispanică, originea etnică nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii liraglutidei.

Obezitatea

Analiza farmacocinetică populațională sugerează că indicele de masă corporală (IMC) nu influențează semnificativ farmacocinetica liraglutidei.

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica liraglutidei a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică. Expunerea la liraglutidă a scăzut cu 13-23% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși.

Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh > 9).

Insuficiența renală

Expunerea la liraglutidă a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții sănătoși. Expunerea la liraglutidă a scăzut cu 33% la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, ClCr 50-80 ml/min), cu 14% la pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/min), cu 27% la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) și cu 26% la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

În mod asemănător, într-un studiu clinic cu durată de 26 săptămâni, pacienții diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență renală moderată (CrCl 30-59 ml/min, vezi pct. 5.1) au avut o expunere la liraglutidă cu 26% mai mică comparativ cu un studiu clinic diferit care a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală moderată.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2. Expunerea la liraglutidă la adolescenți și copii a fost comparabilă cu cea observată la populația adultă.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

În studiile pentru determinarea carcinogenității, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, s-a observat apariția de tumori neletale ale celulelor C ale tiroidei. La șobolani nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuțele tratate timp de 20 de luni. Aceste efecte la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de

un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este posibil să fie mică dar nu poate fi exclusă complet. Nu au fost identificate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe privind fertilitatea, ci doar o ușoară creștere a mortalității embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de liraglutidă în cursul perioadei de mijloc a gestației a determinat o reducere a greutății mamei și a creșterii fetale, cu efecte mai puțin clar exprimate la nivelul coastelor la șobolani și variații ale scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolanii expuși la liraglutidă și a persistat în perioada post-alăptare în grupul cărui i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă creșterea redusă a puilor este cauzată de reducerea ingestiei de lapte ca urmare a unui efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantității de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După prima utilizare: 1 lună

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă tip 1) cu piston (bromobutilic) și folie laminată din cauciuc în stilou injector preumplut, multidoză, care se aruncă după utilizare, din acrilat-butadien-stiren, poliacetal și tereftalat de policiclohexilendimetil.

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

Mărimi de ambalaj de 1, 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția nu trebuie utilizată dacă nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Liraglutida STADA nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Liraglutida STADA poate fi administrat folosind ace cu o lungime de până la 8 mm și calibru de 32G. Acele nu sunt incluse.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare în conformitate cu cerințele locale după fiecare injectare și să păstreze stiloul injector (pen-ul) fără acul de injectare atașat. Aceste măsuri previn contaminarea, infectarea și scurgerea soluției. De asemenea, se asigură precizia dozării.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2037/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Liraglutida STADA 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut liraglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 ml conține liraglutidă 6 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține liraglutidă 18 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Propilenglicol, hidrogenofosfat disodic dihidrat, fenol, hidroxid de sodiu/acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen)
2 stilouri injectoare (pen-uri)
3 stilouri injectoare (pen-uri)
5 stilouri injectoare (pen-uri)
10 stilouri injectoare (pen-uri)

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare subcutanată.

Acele nu sunt incluse.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu păstrați stiloul injector (pen-ul) cu un ac atașat.
A se utiliza numai de către o singură persoană.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Aruncați stiloul injector (pen-ul) după 1 lună de la prima utilizare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

După prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), a se păstra la temperaturi sub 30 °C sau la frigider.

A nu se congela. A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Liraglutida STADA

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Liraglutida STADA 6 mg/ml soluție injectabilă
liraglutid
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL ÎN FUNCȚIE DE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Liraglutida STADA 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut liraglutidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Liraglutida STADA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Liraglutida STADA
3. Cum să utilizați Liraglutida STADA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Liraglutida STADA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Liraglutida STADA și pentru ce se utilizează

Liraglutida STADA conține substanța activă liraglutidă. Aceasta ajută organismul la scăderea nivelului glucozei din sânge, doar atunci când acesta este prea mare. De asemenea, încetinește golirea stomacului și poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Liraglutida STADA este utilizat în monoterapie în cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu poate fi controlată numai prin dietă și exerciții fizice și nu puteți utiliza metformin (alt medicament antidiabetic).

Liraglutida STADA este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice atunci când acestea nu pot controla valorile de zahăr din sânge. Acestea pot include:

- medicamente antidiabetice orale (cum este metforminul, pioglitazona, sulfonilurea, inhibitorul de co-transportor 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i)) și/sau insulină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Liraglutida STADA

Nu utilizați Liraglutida STADA

- dacă sunteți alergic la liraglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- înainte să utilizați Liraglutida STADA.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Dacă știți că urmează să fiți supus unei operații chirurgicale în care veți fi anesteziat (adormit), vă rugăm să spuneți medicului că luați Liraglutida STADA.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu

mai produce insulină) sau cetoacidoză diabetică (o complicație datorată diabetului cu creștere a concentrației de zahăr din sânge și creștere în efortul de a respira). Acest medicament nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizată ca un înlocuitor pentru insulină.

Utilizarea Liraglutida STADA nu este recomandat dacă sunteți în program de dializă.

Utilizarea Liraglutida STADA nu este recomandată în cazul în care aveți o afecțiune severă a ficatului.

Utilizarea Liraglutida STADA nu este recomandată dacă aveți insuficiență cardiacă severă.

Acest medicament nu este recomandat în cazul în care aveți o afecțiune gastrointestinală severă care poate întârzia golirea gastrică (denumită gastropareză) sau boli inflamatorii intestinale.

Dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum este durerea abdominală severă, persistentă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4).

Dacă aveți probleme cu tiroida inclusiv noduli de tiroidă și mărirea glandei tiroide, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Când începeți tratamentul cu Liraglutida STADA, în unele cazuri se poate întâmpla să pierdeți lichide/să vă deshidratați în caz de vărsături, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea consumând multe lichide. Consultați medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Copii și adolescenți

Liraglutida STADA poate fi utilizat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani.

Liraglutida STADA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente care conțin următoarele substanțe active:

- Sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida) sau insulină. Când utilizați Liraglutida STADA în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, este posibil să suferiți de hipoglicemie (scăderea concentrației de zahăr din sânge), deoarece sulfonilureea și insulina cresc riscul de apariție a hipoglicemiei. Când asociați pentru prima dată aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină. A se vedea pct. 4 pentru semnele care vă avertizează asupra scăderii concentrației de zahăr din sânge. Dacă luați și o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida) sau insulină, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande testarea valorilor glucozei din sânge. Acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră să hotărască dacă doza de sulfoniluree sau insulină trebuie modificată.
- Dacă utilizați insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă măsurați mai des concentrația de zahăr din sânge, pentru a putea evita hiperglicemia (concentrații crescute ale zahărului în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului zaharat, care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece există o cantitate mult prea mică de insulină).
- Warfarină sau alte medicamente anticoagulante orale. Este necesară testarea mai frecventă a sângelui pentru determinarea capacității sângelui de a coagula.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Liraglutida STADA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament poate afecta fătul.

Nu se cunoaște dacă liraglutida se elimină în laptele matern și, de aceea, nu utilizați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) poate determina scăderea capacității de concentrare. Evitați conducerea vehiculelor sau utilizarea utilajelor dacă manifestați semne de hipoglicemie. Vă rugăm să vedeți pct. 4 pentru semnele de avertizare a reducerii concentrației de zahăr în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații despre acest subiect.

Liraglutida STADA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Liraglutida STADA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

- Doza inițială este de 0,6 mg o dată pe zi, timp de cel puțin o săptămână.
- Medicul dumneavoastră vă va spune când să creșteți doza la 1,2 mg, o dată pe zi.
- Dacă nivelul glucozei din sânge nu este controlat corespunzător cu o doză de 1,2 mg, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande creșterea dozei la 1,8 mg, o dată pe zi.

Nu schimbați doza dacă medicul dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru.

Liraglutida STADA se administrează sub formă de injecție sub piele (subcutanat). Nu injectați Liraglutida STADA în venă sau în mușchi. Cele mai potrivite locuri de injectare sunt partea anterioară a coapselor, partea anterioară a taliei (abdomenul) sau partea superioară a brațului. Schimbați locul de injectare la fiecare administrare a injecției, pentru a preveni formarea nodulilor sub piele.

Vă puteți face injecția în orice moment al zilei, indiferent de orele de masă. După ce ați identificat cel mai potrivit moment posibil, este de preferat să injectați Liraglutida STADA cam în același moment al zilei.

Înainte de prima utilizare a stiloului injector (pen-ului), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum să-l folosiți.

Pe verso-ul acestui prospect puteți găsi instrucțiuni detaliate de utilizare.

Dacă utilizați mai mult Liraglutida STADA decât trebuie

Dacă utilizați Liraglutida STADA mai mult decât trebuie, contactați imediat medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical. Este posibil să aveți stări de greață, vărsături, diaree sau concentrație mică de zahăr în sânge (hipoglicemie). Vă rugăm să consultați pct. 4 pentru semne de avertizare privind hipoglicemia.

Dacă uitați să utilizați Liraglutida STADA

Dacă uitați să luați o doză, utilizați Liraglutida STADA imediat ce vă amintiți.

Cu toate acestea, dacă au trecut mai mult de 12 ore de când trebuia să utilizați Liraglutida STADA, omiteți doza respectivă. Luați doza următoare ca de obicei, în ziua următoare.

Nu luați o doză dublă și nu creșteți doza în ziua următoare pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să utilizați Liraglutida STADA

Nu încetați să utilizați Liraglutida STADA dacă nu ați discutat cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Liraglutida STADA, concentrația de zahăr din sânge ar putea crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Hipoglicemie (scăderea concentrației de zahăr din sânge). Semnele care avertizează apariția hipoglicemiei pot să apară brusc și pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerarea bătăilor inimii, senzație de rău, senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență, oboseală, nervozitate, anxietate, senzație de confuzie, dificultăți de concentrare, tremor. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare. Această reacție poate apărea dacă vă tratați concomitent cu o sulfoniluree sau insulină. Medicul dumneavoastră poate scădea doza acestor medicamente înainte de a începe să utilizați Liraglutida STADA.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- O formă severă de reacție alergică (reacție anafilactică) cu simptome suplimentare cum sunt respirația dificilă, umflare a gâtului și a feței, ritm rapid al bătăilor inimii, etc. În cazul în care aceste simptome apar trebuie să căutați imediat ajutor medical și să vă adresați medicului cât mai curând posibil.
- Obstrucție intestinală. O formă severă de constipație cu simptome adiționale cum ar fi durerea gastrică, balonarea, vărsăturile, etc.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- Cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită). Pancreatita poate fi o afecțiune gravă, care poate pune viața în pericol. Opriți administrarea Liraglutida STADA și adresați-vă imediat medicului dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:
Durerea abdominală severă persistentă (zona stomacului) care poate difuza către spate și, de asemenea, greața și vărsăturile pot fi simptome de inflamație a pancreasului (pancreatita).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Greață (senzație de rău). De obicei, aceasta dispare cu timpul.
- Diaree. De obicei, aceasta dispare cu timpul.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Vărsături.

La inițierea tratamentului cu Liraglutida STADA, este posibil în unele cazuri să pierdeți lichide / să vă deshidratați, de exemplu în caz de vomă, greață și diaree. Este important să evitați deshidratarea prin consumarea unei cantități mari de lichide.

- Dureri de cap
- Indigestie
- Inflamația stomacului (gastrită). Semnele includ dureri de stomac, greață și vărsături.
- Boală de reflux gastroesofagian (BRGE). Semnele includ arsuri la nivelul stomacului.
- Umflare sau durere la nivelul abdomenului
- Disconfort abdominal
- Constipație
- Gaze (flatulență)
- Apetit alimentar scăzut
- Bronșită
- Răceală
- Amețeli

- Creșterea pulsului
- Epuizare
- Dureri de dinți
- Reacții la nivelul locului de injectare (cum ar fi vânătăie, durere, iritație, mâncărime și erupție pe piele).
- Creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice, cum sunt lipaza și amilaza.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Reacții alergice cum sunt prurit (mâncărime) și urticaria (un fel de erupție pe piele)
- Deshidratare, însoțită uneori de scăderea funcției renale
- Stare generală de rău (nu vă simțiți bine)
- Calculi în vezica biliară
- Inflamație a vezicii biliare
- Modificare a gustului
- Întârziere în golirea stomacului.

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- Formarea nodulilor poate fi determinată de acumularea sub piele a unei proteine numită amiloid (amiloidoză cutanată, cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Liraglutida STADA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie, după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de deschidere:

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela. A se păstra la distanță de compartimentul congelatorului.

În timpul utilizării:

Puteți păstra stiloul injector (pen-ul) timp de 1 lună la temperaturi sub 30 °C sau la frigider (2 °C-8 °C), la distanță de compartimentul congelatorului. A nu se congela.

Când nu utilizați stiloul injector (pen-ul), păstrați-l acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vă vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Liraglutida STADA

- Substanța activă este liraglutid. 1 ml soluție injectabilă conține liraglutid 6 mg. Un stilou

- injector (pen) preumplut conține liraglutid 18 mg.
- Celelalte componente sunt propilenglicol, hidrogenofosfat disodic dihidrat, fenol, hidroxid de sodiu și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Liraglutida STADA și conținutul ambalajului

Liraglutida STADA este o soluție injectabilă limpede și incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) conține 3 ml soluție, eliberând 30 de doze a 0,6 mg, 15 doze a 1,2 mg sau 10 doze a 1,8 mg.

Liraglutida STADA este disponibil în cutii care conțin 1, 2, 3, 5 sau 10 stilouri injectoare (pen-uri).

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricantul

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

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

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta
Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα
FARAN S.A.
Τηλ: +30 2106254175

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

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

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

France
EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

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

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

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

Ísland
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

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

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

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

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

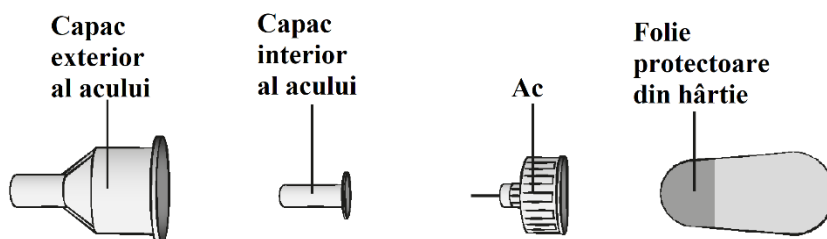
Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) LIRAGLUTIDA STADA

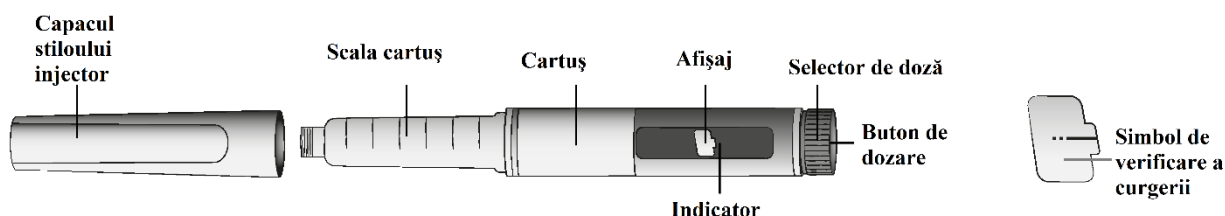
Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector.

Stiloul dumneavoastră injector conține liraglutid 18 mg. Puteți selecta doze de 0,6 mg, 1,2 mg și 1,8 mg. Stiloul injector (pen) este realizat pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință cu o lungime de până la 8 mm și un calibru de 32 G (0,25/0,23 mm).

Ac (exemplu)



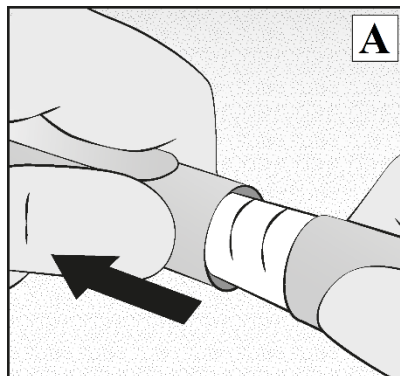
Stilou injector Liraglutida STADA



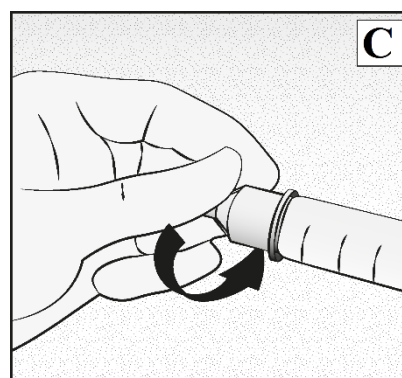
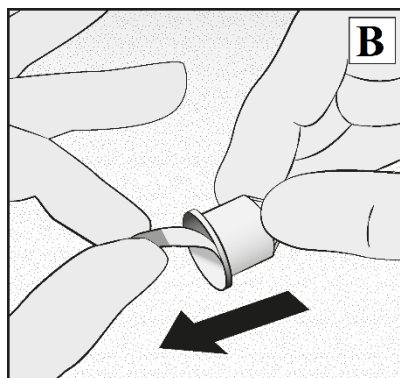
Pregătirea stiloului

Verificați numele și culoarea etichetei stiloului pentru a vă asigura că acesta conține liraglutid. Utilizarea unui medicament greșit vă poate face rău.

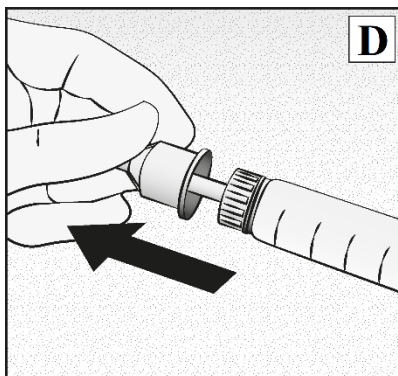
Scoateți capacul stiloului injector (pen-ului).



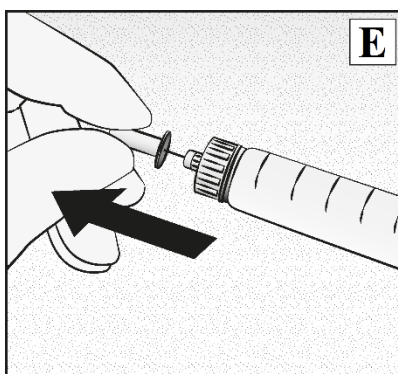
Îndepărtați folia protectoare din hârtie de pe acul nou de unică folosință. Înșurubați acul drept și strâns pe stiloul injector (pen).



Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l deoparte.



Scoateți capacul interior al acului și aruncați-l.



- ⚠ Utilizați întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare. Acest lucru reduce riscul contaminării, infecției, scurgerilor de liraglutidă, înfundării acelor și dozării incorecte.
- ⚠ Aveți grijă să nu îndoiți sau să deteriorați acul.
- ⚠ Nu încercați niciodată să acoperiți acul cu capacul interior al acului. Vă puteți înțepa cu acul.

Îngrijirea stiloului injector (pen-ului)

- Nu încercați să reparați sau să dezmembrați stiloul injector (pen-ul).
- Feriți stiloul injector (pen-ul) de praf, murdărie și orice lichide.
- Curățați stiloul injector (pen-ul) cu o cârpă umezită într-un detergent blând.
- Nu încercați să-l spălați, să-l înmuiați sau să-l ungeți – stiloul injector (pen-ul) s-ar putea defecta.

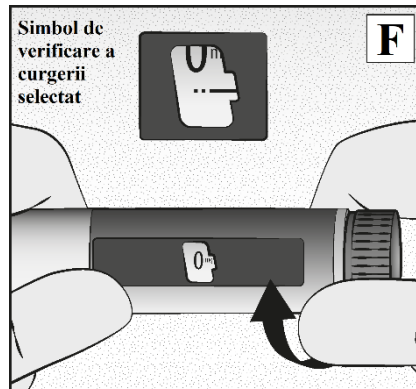
⚠ Informații importante

- Nu împrumutați altei persoane stiloul injector (pen-ul) sau acele.
- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) la îndemâna altor persoane, mai ales a copiilor.
- Schimbați locul de injectare la fiecare administrare a injecției, pentru a preveni formarea nodulilor sub piele.

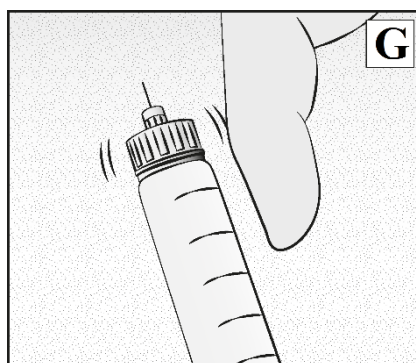
La fiecare stilou injector nou verificați curgerea

Înainte de utilizarea unui stilou injector (pen) nou, verificați curgerea înainte de prima injecție. Dacă utilizați deja stiloul injector, vezi „Selectarea dozei”, pasul I.

Răsuciți selectorul dozei până când simbolul de verificare a curgerii se aliniază cu indicatorul.



Țineți stiloul injector (pen-ul) cu acul îndreptat în sus. Loviți ușor cartușul, de câteva ori, cu degetul. Astfel vă veți asigura că orice bulă de aer se va colecta în partea superioară a cartușului.

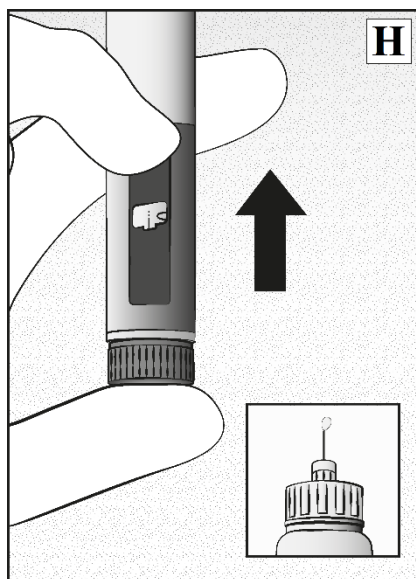


Țineți acul îndreptat în sus și apăsați butonul de injectare până când poziția 0 mg se aliniază cu indicatorul.

O picătură de liraglutid ar trebui să apară în vârful acului. Dacă nu apare nicio picătură, repetați pașii de la **F** la **H** de patru ori.

Dacă totuși nu apare nicio picătură de liraglutid, înlocuiți acul și repetați pașii de la **F** la **H** încă o dată.

Nu utilizați stiloul injector dacă nu apare nicio picătură de liraglutid. Aceasta arată că stiloul injector este defect și că trebuie să utilizați unul nou.



⚠ Dacă ați scăpat stiloul injector (pen-ul) pe o suprafață tare sau dacă bănuieți că acesta este defect, montați întotdeauna un ac nou de unică folosință și verificați curgerea înainte de injectare.

Selectarea dozei

Verificați întotdeauna ca indicatorul să se alinieze cu poziția 0 mg.

Răsuciți selectorul dozei până când doza necesară se aliniează cu indicatorul (0,6 mg, 1,2 mg sau 1,8 mg).

Dacă ați selectat o doză greșită, modificați-o rotind selectorul dozei înainte sau înapoi, până când doza corectă este aliniată cu indicatorul.

Când răsuciți înapoi selectorul dozei, fiți atent(ă) să nu apăsați butonul de injectare, deoarece liraglutida ar putea ieși în afară.

Dacă selectorul dozei se oprește înainte ca doza necesară să se alinieze cu indicatorul, înseamnă că nu a mai rămas suficient liraglutidă pentru a vă administra o doză. Puteți face următoarele:

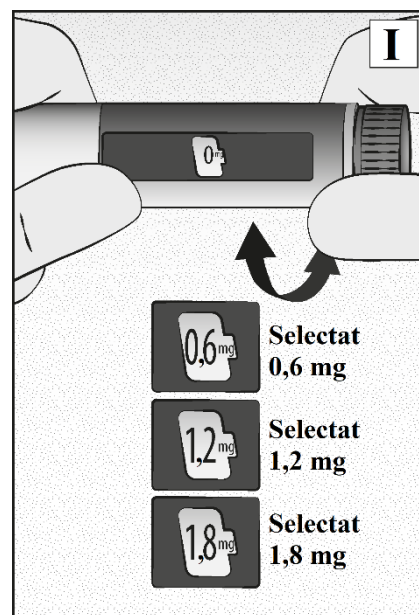
Împărțiți doza în două injecții:

Răsuciți în orice direcție selectorul dozei până când 0,6 mg sau 1,2 mg se aliniează cu indicatorul. Injectați doza. Pregătiți apoi un stilou injector (pen) nou pentru injectare, apoi injectați cantitatea necesară pentru completarea dozei.

Puteți împărți doza între stiloul în uz și un stilou nou, numai dacă ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Folosiți un calculator pentru a planifica dozele. Dacă împărțiți doza greșit, vă puteți injecta prea mult sau prea puțină liraglutidă.

Injectați integral doza folosind un stilou injector (pen) nou:

Dacă selectorul dozei se oprește înainte ca 0,6 mg să se alinieze cu indicatorul, pregătiți un stilou injector (pen) nou și injectați doza integral.



⚠ Nu încercați să selectați alte doze în afară de 0,6 mg, 1,2 mg sau 1,8 mg. Pentru a vă asigura că administrați doza corectă, numerele de pe afișaj trebuie să se alinieze exact cu indicatorul.

Când rotiți selectorul dozei, se aude un clic.

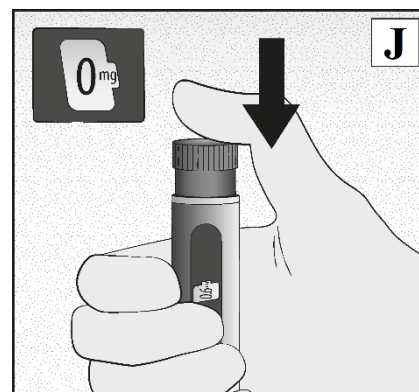
Nu utilizați aceste clicuri pentru a selecta doza. Nu utilizați scala cartușului pentru a măsura doza injectabilă de liraglutidă – nu este îndeajuns de precisă.

Efectuarea injecției

Introduceți acul în piele folosind tehnica de injectare pe care v-a arătat-o medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Urmați instrucțiunile de mai jos:

Apăsați butonul de injectare până când 0 mg se aliniează cu indicatorul. La injectare, fiți atenți să nu atingeți afișajul cu celelalte degete sau să apăsați în lateral selectorul dozei. În caz contrar, puteți bloca injectarea.

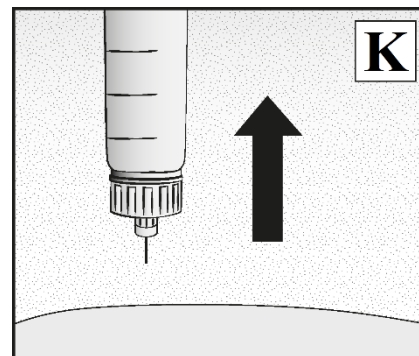
Țineți apăsat butonul de injectare și lăsați acul sub piele timp de cel puțin 6 secunde. Astfel vă asigurați că administrați doza integral.



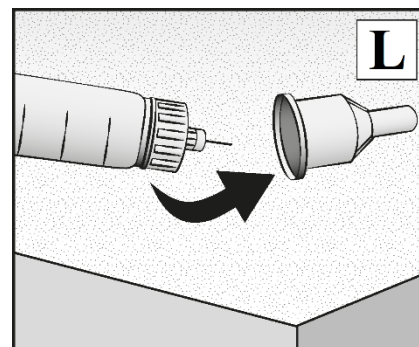
Scoateți acul.

După aceea, veți putea vedea o picătură de liraglutidă în vârful acestuia.

Acest lucru este normal și nu influențează doza.

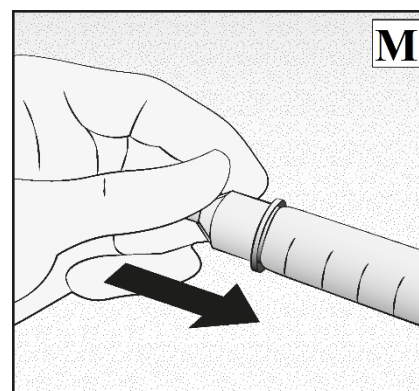


Introduceți vârful acului în capacul exterior al acului, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului.



După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului. Apoi deșurubați acul. Aruncați cu atenție acul și acoperiți stiloul injector (pen-ul) cu capacul.

Când stiloul injector (pen-ul) se golește, aruncați-l fără a avea acul atașat. Vă rugăm să aruncați stiloul injector (pen-ul) și acul în conformitate cu cerințele locale.



- ⚠ Aruncați întotdeauna acul după fiecare injectare și păstrați stiloul injector fără ac atașat.
- ⚠ Acest lucru reduce riscul contaminării, infecției, scurgerilor de liraglutidă, înfundării acelor și dozării incorecte.
- ⚠ Personalul de asistență trebuie să fie extrem de precaut atunci când manipulează acele folosite pentru a evita înțepăturile și infecțiile încrucișate.