

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIASIC, 6 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 6 mg liraglutynu*. Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 18 mg liraglutynu w 3 mL roztworu.

*analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w wyniku chemicznej syntezy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.
Wartość pH wynosi od 7,8 do 8,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Diavic jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii oraz incydenty sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Aby zwiększyć tolerancję w żołądku i jelitach, dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutynu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie co najmniej jednego tygodnia, dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dbowe dawki większe niż 1,8 mg nie są zalecane.

W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4) należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w przypadku dołączenia produktu leczniczego Diavic do pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny. Leczenie skojarzone z pochodną sulfonilomocznika dotyczy jedynie pacjentów dorosłych.

Nie jest konieczne samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi w celu skorygowania dawki produktu leczniczego Diavic. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne

w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem leczniczym Diavic i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczenia terapeutycznego u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym i dlatego produkt leczniczy Diavic nie jest zalecany do stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Diavic nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Produktu leczniczego Diavic nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Diavic podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnie w okolicę brzucha, udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać produkt leczniczy Diavic w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory. Należy zawsze zmieniać miejsca wstrzyknięć w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia złogów amyloidu w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

Dalsze wskazówki dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Liraglutynu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Liraglutyn nie jest zamiennikiem insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (New York Heart Association), dlatego też nie zaleca się stosowania liraglutynu w tej grupie pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparzą cukrzycową jest ograniczone. Stosowanie liraglutynu nie jest zalecane u tych pacjentów, gdyż wiąże się z wystąpieniem przejściowych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości reszkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano wystąpienie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liraglutynu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki, leczenie liraglutynem nie powinno być wznawiane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Choroba tarczycy

W badaniach klinicznych, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy, odnotowane były działania niepożądane dotyczące tarczycy, takie jak wole. Dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu.

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących liraglutyn w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.8). Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Odwodnienie

U pacjentów leczonych liraglutynem zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni liraglutynem powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego oraz przedsięwziąć środki ostrożności w celu uniknięcia utraty płynów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Diavic zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, liraglutyn wykazał bardzo mały potencjał wejścia w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami czynnymi związanymi z cytochromem P450 oraz wiązania z białkami osocza.

Niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka wywołane działaniem liraglutynu może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Badania interakcji nie wykazały żadnego klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania i dlatego też nie ma konieczności dostosowywania dawki. U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutynem odnotowano przynajmniej jeden przypadek ostrej biegunki. Biegunka może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie

podawanych doustnych produktów leczniczych.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia liraglutydem, u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny, zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR – *International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg. Wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się o 15 minut. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu.

Atorwastatyna

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki 40 mg atorwastatyny do klinicznie istotnego poziomu. W związku z tym, nie ma konieczności dostosowywania dawki atorwastatyny podczas podawania jej razem z liraglutydem. Po zastosowaniu liraglutylidu wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Gryzeofulwina

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu pojedynczej dawki 500 mg gryzeofulwiny. Wartość C_{max} gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, podczas gdy średnia wartość t_{max} nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny i innych związków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Digoksyna

Podanie pojedynczej dawki 1 mg digoksyny jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC digoksyny o 16%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość t_{max} digoksyny zwiększyła się z 1 do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Lizynopryl

Podanie pojedynczej dawki 20 mg lizynoprylu jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC lizynoprylu o 15%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutylidu średnia wartość t_{max} lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki lizynoprylu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Liraglutyd zmniejszył wartość C_{max} etynyloestradolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość t_{max} zwiększyła się o 1,5 godziny po zastosowaniu z liraglutydem w przypadku obu związków. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym działanie antykoncepcyjne podczas jednoczesnego ich stosowania z liraglutydem nie powinno ulec zmniejszeniu.

Insulina

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutydem i insuliną detemir po podawaniu pojedynczej dawki insuliny detemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutydem 1,8 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2 w stanie wyrównania.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania liraglutylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Liraglutylu nie należy stosować w okresie ciąży, a zastępczo zaleca się stosowanie insuliny. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diavic.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy liraglutyl przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutylu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. Badania niekliniczne wykazały zmniejszenie wzrostu u osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3). Z powodu braku doświadczenia w stosowaniu, produktu leczniczego Diavic nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Oprócz nieznacznego zmniejszenia liczby zagnieżdżonych zarodków, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Diavic nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom należy zalecić podjęcie środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn zwłaszcza, jeśli produkt leczniczy Diavic stosuje się w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pięciu dużych długoterminowych badaniach klinicznych fazy IIIa, ponad 2500 dorosłych pacjentów otrzymało leczenie liraglutydem – w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika (z metforminą lub bez) lub metforminą i rozyglitazonem.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Na początku leczenia wymienione działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej. Reakcje te zwykle ustają w ciągu kilku dni lub tygodni kontynuowania leczenia. Ból głowy oraz zapalenie nosa i gardła również

były częste. Ponadto, hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania liraglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zgłoszone w długoterminowych kontrolowanych badaniach fazy IIIa, w badaniu LEADER (długoterminowym badaniu oceniającym incydenty sercowo-naczyniowe) i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). Częstość wszystkich działań niepożądanych została obliczona na podstawie ich częstości w trakcie badań klinicznych fazy IIIa.

Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości tych zdarzeń.

Tabela 1 Działania niepożądane pochodzące z długoterminowych kontrolowanych badań fazy IIIa, długoterminowego badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe (LEADER) i zgłoszeń spontanicznych (po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie nosa i gardła Zapalenie oskrzeli				
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia Anoreksja Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie			
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Zaburzenia smaku			
Zaburzenia serca		Przyspieszenie częstości akcji serca				
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka	Wymioty Dyspepsja Ból w górnej części brzucha Zaparcie Zapalenie żołądka Nadmierna produkcja gazów jelitowych Wzdęcie brzucha Refluks żołądkowoprzełykowy Dolegliwości brzuszne Ból zęba	Opóźnione opróżnianie żołądka	Niedrożność jelit	Zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki)	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Kamica żółciowa Zapalenie pęcherzyka żółciowego			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka Świąd			Amyloidozą skórna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek Ostra niewydolność nerek			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Złe samopoczucie			
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie lipazy* Zwiększone stężenie amylazy*				

* Z kontrolowanych badań klinicznych fazy IIIb oraz IV, tylko wtedy, gdy były one oceniane.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu klinicznym z liraglutylem w monoterapii, częstość występowania hipoglikemii po zastosowaniu liraglutylu była mniejsza niż częstość odnotowana w przypadku pacjentów leczonych aktywnym lekiem porównawczym (glimepirydem). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Hipoglikemia

Większość przypadków potwierdzonej hipoglikemii w badaniach klinicznych należała do łagodnych. Nie zaobserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii w badaniu z zastosowaniem liraglutylu w monoterapii. Ciężka hipoglikemia może wystąpić niezbyt często i głównie obserwowano ją podczas leczenia skojarzonego liraglutylem z pochodną sulfonylomocznika (0,02 zdarzenia na pacjenta na rok). Bardzo niewiele przypadków (0,001 zdarzenia na pacjenta na rok) zaobserwowano w przypadku podawania liraglutylu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodna sulfonylomocznika. Ryzyko hipoglikemii jest niewielkie w przypadku skojarzonego stosowania insuliny bazowej z liraglutylem (1,0 zdarzenie na pacjenta na rok, patrz punkt 5.1). W badaniu LEADER, przypadki ciężkiej hipoglikemii były zgłaszane rzadziej podczas leczenia liraglutylem w porównaniu do placebo (1,0 w porównaniu do 1,5 przypadków na 100 pacjento-lat; szacowany współczynnik występowania 0,69 [0,51 do 0,93]) (patrz punkt 5.1). Wskaźnik występowania przypadków ciężkiej hipoglikemii u pacjentów leczonych wyjściowo mieszkanką insuliny, a następnie, przez co najmniej 26 kolejnych tygodni, wynosił dla leczenia liraglutylem oraz placebo 2,2 przypadki na 100 pacjento-lat.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W skojarzonym leczeniu liraglutylem z metforminą, 20,7% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 12,6% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. W skojarzonym leczeniu liraglutylem i pochodną sulfonylomocznika, 9,1% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 7,9% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. Większość stanowiły przypadki łagodne do umiarkowanych i występowały one w sposób zależny od dawki. Podczas kontynuowania leczenia, częstość i ciężkość reakcji zmniejszały się u większości pacjentów, u których początkowo występowały nudności.

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny odpowiednio 60–90 mL/min oraz 30–59 mL/min) może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem.

Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego

Podczas długoterminowych, kontrolowanych badań klinicznych fazy IIIa prowadzonych z zastosowaniem liraglutylu, zgłoszono kilka przypadków kamicy żółciowej (0,4%) i zapalenia pęcherzyka żółciowego (0,1%). W badaniu LEADER, częstość kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego wynosiła odpowiednio: 1,5% i 1,1% dla liraglutylu oraz 1,1% i 0,7% dla placebo (patrz punkt 5.1).

Amyloidoza skórna

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić amyloidoza skórna (patrz punkt 4.2).

Odstawienie leku

W długoterminowych kontrolowanych badaniach (trwających 26 tygodni lub dłużej) częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,8% w przypadku pacjentów stosujących liraglutyl i 3,4% w przypadku pacjentów stosujących leczenie porównawcze. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku u pacjentów stosujących liraglutyl były nudności (2,8% pacjentów) oraz wymioty (1,5%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u około 2% pacjentów otrzymujących liraglutyl w długoterminowych (trwających 26 tygodni lub dłużej), kontrolowanych badaniach. Reakcje te były zwykle łagodne.

Zapalenie trzustki

W czasie długoterminowych, kontrolowanych badań klinicznych III fazy z zastosowaniem liraglutylu zgłoszono kilka przypadków (<0,2%) ostrego zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki odnotowano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniu LEADER, częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosiła odpowiednio 0,4% dla liraglutylu i 0,5% dla placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym pokrzywka, wysypka i świąd, były zgłaszane po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu.

Kilka przypadków reakcji anafilaktycznych obejmujących dodatkowe objawy, takie jak: niedociśnienie tętnicze, kołatanie serca, duszność i obrzęk zostało zgłoszonych po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu. W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem liraglutylu odnotowano kilka przypadków (0,05%) obrzęku naczynioruchowego.

Dzieci i młodzież

W ogólnym podsumowaniu, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej były porównywalne z tymi, które obserwowano u osób dorosłych.

Współczynnik występowania potwierdzonej hipoglikemii był wyższy w grupie stosującej liraglutyl (0,58 zdarzenia/pacjento-rok) w porównaniu do grupy stosującej placebo (0,29 zdarzenia/pacjento-rok). U pacjentów leczonych insuliną przed wystąpieniem potwierdzonej hipoglikemii, współczynnik ten był wyższy w grupie stosującej liraglutyl (1,82 zdarzenia/pacjento-rok) w porównaniu do grupy stosującej placebo (0,91 zdarzenia/pacjento-rok). W grupie stosującej liraglutyl nie wystąpiły przypadki ciężkiej hipoglikemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłoszono przypadki przyjęcia dawki do 40 razy większej (72 mg) niż zalecana dawka podtrzymująca. Zgłaszane zdarzenia obejmowały silne nudności, wymioty, biegunkę oraz ciężką hipoglikemię.

W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające w zależności od występujących u pacjenta przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują kliniczne objawy odwodnienia oraz monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Kod ATC: A10BJ02

Mechanizm działania

Liraglutyd to analog GLP-1 wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1 i aktywuje go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy własnymi cząsteczkami, które spowalnia wchłanianie; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co powoduje długi okres półtrwania w osoczu.

Działanie liraglutynu jest związane ze specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie, liraglutyd zmniejsza nadmierne wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia łaknienia i podaży kalorii. GLP-1 jest fizjologicznym regulatorem apetytu i spożywania pokarmu, ale dokładny mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie obwodowe liraglutynu prowadzi do jego wychwytu w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie liraglutyd poprzez specyficzną aktywację receptora GLP-1 (GLP-1R), zwiększa kluczowe sygnały sytości i zmniejsza kluczowe sygnały głodu, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała.

Receptory GLP-1 występują również w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych z udziałem myszy, liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki.

Dodatkowo, liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w przypadku stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Liraglutyd działa 24 godziny i poprawia kontrolę glikemii poprzez zmniejszenie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku u chorych na cukrzycę typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem leczenia cukrzycy typu 2 jest zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzono pięć randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badań klinicznych fazy IIIa z udziałem osób dorosłych w celu oceny wpływu liraglutynu na kontrolę glikemii (Tabela 2). Leczenie liraglutynem dało klinicznie i statystycznie istotną poprawę stężenia hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) oraz stężenia glukozy w osoczu na czczo i po posiłku, w porównaniu z placebo.

Badania te obejmowały 3978 chorych na cukrzycę typu 2 (2501 pacjentów poddanych leczeniu liraglutynem), 53,7% mężczyzn i 46,3% kobiet, 797 pacjentów (508 poddanych leczeniu liraglutynem) było w wieku 65 lat i starszych, a 113 pacjentów (66 poddanych leczeniu liraglutynem) było w wieku 75 lat i starszych.

Przeprowadzono cztery dodatkowe niezaślepione, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z liraglutynem z udziałem 1901 pacjentów (464, 658, 323 oraz 177 pacjentów odpowiednio) oraz jedno podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (279 pacjentów).

Liraglutyd był także badany w dużym badaniu klinicznym oceniającym incydenty sercowo-naczyniowe (LEADER) prowadzonym z udziałem 9340 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

- Kontrola glikemii

Monoterapia

Monoterapia liraglutynem, trwająca 52 tygodnie, powodowała statystycznie istotne i długo utrzymujące się zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, w porównaniu z leczeniem glimepirydem w dawce 8 mg (-0,84% dla dawki 1,2 mg, -1,14% dla dawki 1,8 mg, w porównaniu do -0,51% dla leku porównawczego), u pacjentów leczonych wcześniej za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego lub doustnych leków przeciwcukrzycowych w monoterapii, przy przyjmowaniu dawki nie większej niż połowa dawki maksymalnej (Tabela 2).

Leczenie skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Liraglutyd w leczeniu skojarzonym, trwającym 26 tygodni, z metforminą, z glimepirydem lub z metforminą i rozyglitazonem lub z SGLT2i i metforminą lub bez metforminy powodował statystycznie istotne i długo utrzymujące się zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w porównaniu z placebo (Tabela 2).

Tabela 2 Liraglutyd stosowany w badaniach klinicznych fazy III w monoterapii (52 tygodnie) oraz w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (26 tygodni)

	N	Średnia wartość wyjściowych HbA _{1c} (%)	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) w stosunku do wartości wyjściowej	Pacjenci (%) z HbA _{1c} <7%	Średnia wartość wyjściowa masy ciała (kg)	Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (kg)
Monoterapia						
Liraglutyd 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutyd 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepiryd 8 mg/dobę	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Leczenie skojarzone z metforminą (2000 mg/dobę)						
Liraglutyd 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutyd 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
Glimepiryd 4 mg/dobę	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Leczenie skojarzone z glimepirydem (4 mg/dobę)						
Liraglutyd 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutyd 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
Rozyglitazon 4 mg/dobę	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Leczenie skojarzone z metforminą (2000 mg/dobę) i rozyglitazonem (4 mg dwa razy na dobę)						
Liraglutyd 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutyd 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
Leczenie skojarzone z metforminą (2000 mg/dobę) i glimepirydem (4 mg/dobę)						
Liraglutyd 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
Insulina glargine ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Leczenie skojarzone z SGLT2i⁵ i metforminą lub bez metforminy (≥1500 mg/dobę)						
Liraglutyd 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

*Przewaga (p<0,01) w porównaniu do leku porównawczego; **Przewaga (p<0,0001) w porównaniu do leku porównawczego; ***Przewaga (p<0,001) w porównaniu do leku porównawczego; [†]Nie mniejsza skuteczność (p<0,0001) w porównaniu do leku porównawczego

¹wszyscy pacjenci; ²wcześniejsza monoterapia doustnym lekiem przeciwcukrzycowym; ³pacjenci leczeni wcześniej za pomocą odpowiedniej diety

⁵Liraglutyd w leczeniu skojarzonym z SGLT2i został przebadany ze wszystkimi dopuszczonymi do obrotu dawkami SGLT2i

⁴dawkowanie insuliny glargine było przeprowadzane metodą otwartą i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki. Dostosowywanie dawki insuliny glargine było przeprowadzane przez pacjenta po poinstruowaniu go przez badacza:

Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki insuliny glargine

Samodzielny pomiar stężenia glukozy na czczo	Zwiększenie dawki insuliny glargine (IU)
≤ 5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) cel	bez dostosowywania
> 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

^aW zależności od indywidualnych zaleceń badacza na poprzedniej wizycie, na przykład w zależności od tego, czy u pacjenta występowała hipoglikemia.

Leczenie skojarzone z insuliną

W 104-tygodniowym badaniu klinicznym, 57% pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną degludec w skojarzeniu z metforminą osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} <7%. Pozostali pacjenci zostali włączeni do 26-tygodniowego, otwartego, randomizowanego badania oceniającego skojarzone

leczenie z liraglutydem lub pojedynczą dawką insuliny aspart (przyjmowanej z największym posiłkiem). W grupie otrzymującej insulinę degludec w skojarzeniu z liraglutydem, dawka insuliny została zmniejszona o 20% w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Dodanie liraglutylu spowodowało statystycznie istotne większe zmniejszenie stężenia HbA_{1c} (-0,73% dla liraglutylu w porównaniu do -0,40% dla leku porównawczego) oraz masy ciała (-3,03 w porównaniu do 0,72 kg). Częstość występowania hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji) była statystycznie istotnie niższa po dodaniu liraglutylu niż po dodaniu pojedynczej dawki insuliny aspart (1,0 w porównaniu do 8,15; współczynnik: 0,13; 95% CI: od 0,08 do 0,21).

W 52-tygodniowym badaniu klinicznym, dodanie insuliny detemir do leczenia liraglutydem 1,8 mg z metforminą u pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli glikemii po zastosowaniu osobno liraglutylu i metforminy spowodowało zmniejszenie HbA_{1c} o 0,54% od wartości wyjściowej, w porównaniu do 0,20% dla grupy kontrolnej przyjmującej liraglutyl 1,8 mg i metforminę. Utrzymano zmniejszenie masy ciała. Wystąpił niewielki wzrost częstości łagodnych hipoglikemii (0,23 w porównaniu do 0,03 zdarzenia na pacjenta na rok).

W badaniu LEADER (patrz podpunkt Ocena układu sercowo-naczyniowego), 873 pacjentów stosowało wyjściowo i co najmniej przez kolejnych 26 tygodni mieszankę insulin (z doustnym/yami lekiem/ami przeciwcukrzycowym/yami (DLP) lub bez nich). Średnia początkowa wartość HbA_{1c} wynosiła 8,7% dla liraglutylu i placebo. Szacowana w 26 tygodniu średnia zmiana wartości HbA_{1c} wynosiła odpowiednio -1,4% i -0,5% dla liraglutylu i placebo, z szacunkową różnicą -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Ogólny profil bezpieczeństwa liraglutylu był porównywalny do obserwowanego dla placebo, oba podawane w leczeniu skojarzonym z mieszanką insulin (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Przeprowadzono podwójnie zaślepię badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu 1,8 mg z placebo, gdy stanowiły one dodatek do insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych, w grupach pacjentów z cukrzycą typu 2 i z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Po 26 tygodniach badania, liraglutyl wykazał się przewagą w zakresie obniżania HbA_{1c} (-1,05% w porównaniu do -0,38% dla placebo). U znacząco większej liczby pacjentów, stosujących liraglutyl, osiągnięto stężenie HbA_{1c} poniżej 7% (52,8% w porównaniu do 19,5% dla placebo). W obu grupach odnotowano spadek masy ciała: -2,4 kg w grupie stosującej liraglutyl oraz -1,09 kg w grupie stosującej placebo. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii w obu badanych grupach było zbliżone. Profil bezpieczeństwa stosowania liraglutylu był zasadniczo podobny do obserwowanego w innych badaniach, w których stosowano liraglutyl.

- Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie wartości HbA_{1c}
Podawanie liraglutylu w monoterapii spowodowało uzyskanie HbA_{1c} ≤6,5% u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów po 52 tygodniach, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi glimepiryd (37,6% dla dawki 1,8 mg oraz 28,0% dla dawki 1,2 mg, w porównaniu do 16,2% dla leku porównawczego).

Liraglutyl skojarzony z metforminą, z glimepirydem, z metforminą i rozyglitazonem lub z SGLT2i i metforminą lub bez metforminy dał w rezultacie statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, u których HbA_{1c} wyniosło ≤6,5% po upływie 26 tygodni, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi te same leki w monoterapii.

- Stężenie glukozy w osoczu na czczo
Podawanie liraglutylu w monoterapii, oraz w skojarzeniu z jednym lub dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, spowodowało zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo o 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Spadek ten zaobserwowano w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.
- Stężenie glukozy po posiłku
Liraglutyl powodował zmniejszenie stężenia glukozy po posiłku dla wszystkich trzech dziennych posiłków o 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Czynność komórek beta

Badania kliniczne liraglutynu wskazują na poprawę czynności komórek beta, na podstawie badań takich jak homeostatyczny model oceny funkcji komórek beta (HOMA-B) oraz stosunek proinsuliny do insuliny. W podgrupie chorych na cukrzycę typu 2 (n=29) wykazano poprawę w wydzielaniu insuliny w pierwszej i w drugiej fazie po 52 tygodniach podawania liraglutynu.

- Masa ciała

Stosowanie liraglutynu w leczeniu skojarzonym z metforminą, z metforminą i glimepirydem, z metforminą i rozyglitazonem lub z SGLT2i i metforminą lub bez metforminy, wiązało się z utrzymującym się zmniejszeniem masy ciała w zakresie od 0,86 kg do 2,62 kg w porównaniu do placebo.

Większa redukcja masy ciała była obserwowana u pacjentów z wyższym indeksem masy ciała (BMI) na początku badań.

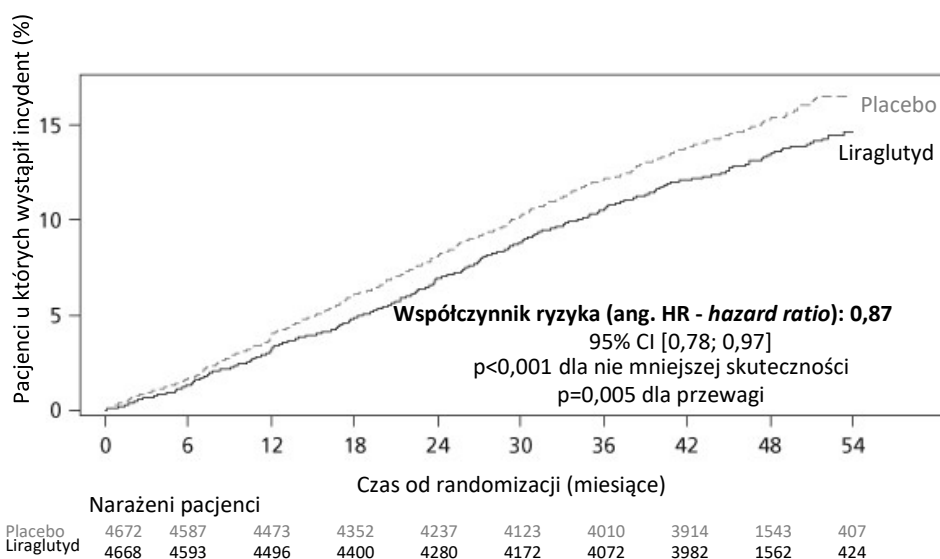
- Ocena układu sercowo-naczyniowego

Analiza post-hoc (po fakcie) poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu), które wystąpiły we wszystkich badaniach II i III fazy o średnim i długim czasie trwania (od 26 do 100 tygodni) z udziałem 5607 pacjentów (3651 stosujących liraglutyn), wykazała brak zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (współczynnik występowania: 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)) po zastosowaniu liraglutynu w porównaniu do wszystkich leków porównawczych.

Badanie LEADER (Skuteczność i działanie liraglutynu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych) było wielośrodkowym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym. 9340 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej liraglutynem (4668) lub placebo (4672), w obu przypadkach leczenie prowadzono jako uzupełnienie standardowego leczenia z uwzględnieniem HbA_{1c} oraz sercowo-naczyniowych (CV) czynników ryzyka. Główny punkt końcowy oraz stan zdrowia w punkcie końcowym badania zostały ocenione u odpowiednio 99,7% i 99,6% uczestników zrandomizowanych do grupy z liraglutynem i placebo. Czas obserwacji wynosił od minimum 3,5 roku do maksymalnie 5 lat. W skład badanej populacji wchodziła pacjenci ≥ 65 lat (n=4329) i ≥ 75 lat (n=836) oraz pacjenci z łagodną (n=3907), umiarkowaną (n=1934) lub ciężką (n=224) niewydolnością nerek. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lata, a średni współczynnik BMI 32,5 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 12,8 lat.

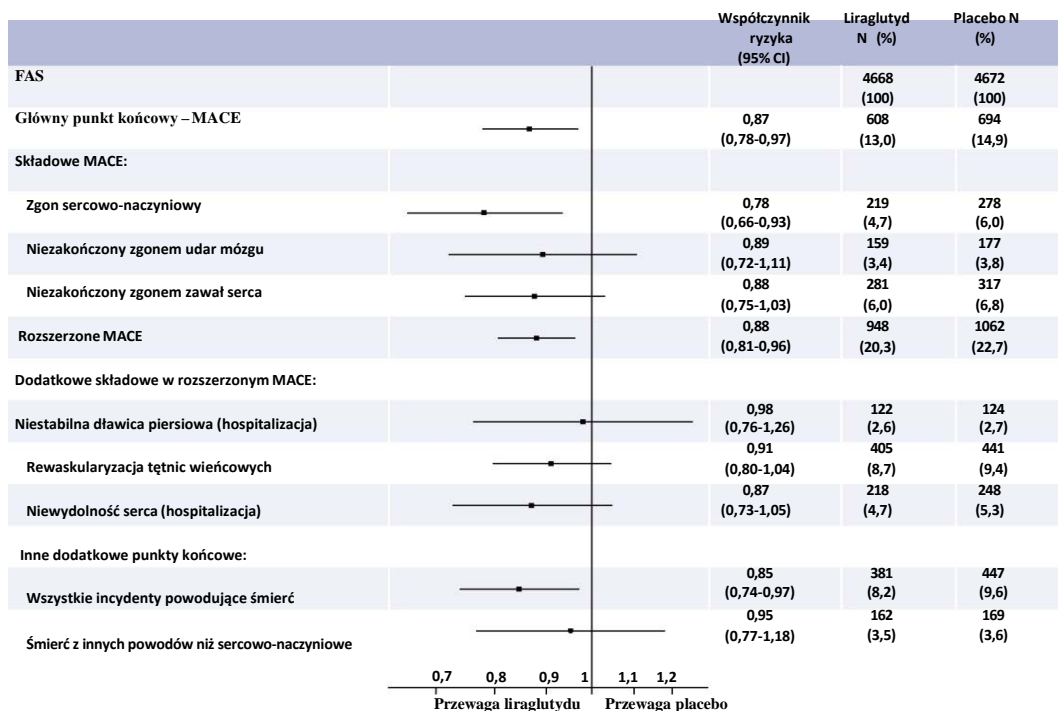
Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek z poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE): zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał serca lub niezakończony zgonem udar mózgu. Liraglutyn wykazał przewagę w zapobieganiu MACE w porównaniu do placebo (Rysunek 1). Szacowany współczynnik ryzyka był stale poniżej 1 dla wszystkich 3 składowych MACE.

Liraglutyn zmniejszył również znacząco ryzyko wystąpienia rozszerzonego MACE (podstawowy MACE, niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji, rewaskularyzacja tętnic wieńcowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) oraz innych drugorzędowych punktów końcowych (Rysunek 2).



Ogół pacjentów w populacji badanej (ang. FAS - full analysis set).

Rysunek 1: Wykres Kaplana-Meiera uwzględniający czas do wystąpienia pierwszego incydentu MACE – populacja FAS



FAS: ogół pacjentów w populacji badanej

CI: przedział ufności

MACE: poważny niepożądany incydent sercowo-naczyniowy

%: procentowa proporcja pacjentów, u których wystąpił incydent

N: liczba pacjentów

Rysunek 2: Wykres drzewkowy uwzględniający analizę poszczególnych typów incydentów sercowo-naczyniowych – populacja FAS

Od początku badania do 36 miesiąca terapii liraglutynem obserwowane było znaczące i trwałe zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu do placebo, podawanych jako uzupełnienie standardowego

leczenia (-1,16% w porównaniu do -0,77%; szacowana różnica pomiędzy terapiami (ang. *estimated treatment difference* [ETD]) -0,40% [-0,45; -0,34]). Potrzeba intensyfikacji leczenia insuliną u pacjentów niestosujących wyjściowo insulinoterapii była o 48% niższa podczas leczenia liraglutylem w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka (HR) 0,52 [0,48; 0,57]).

- Ciśnienie tętnicze krwi i rytm serca

Podczas prowadzonych badań fazy IIIa, liraglutyl obniżał skurczowe ciśnienie tętnicze krwi średnio od 2,3 do 6,7 mmHg w odniesieniu do wartości wyjściowej oraz w porównaniu do aktywnego leku porównawczego, dla którego obniżenie wynosiło od 1,9 do 4,5 mmHg. W długoterminowych badaniach klinicznych, także w badaniu LEADER, podczas leczenia liraglutylem obserwowano przyspieszenie rytmu serca średnio o 2 do 3 uderzeń na minutę w porównaniu do wartości wyjściowej. W badaniu LEADER nie zaobserwowano długoterminowego klinicznego wpływu przyspieszonego rytmu serca na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

- Ocena mikronaczyniowa

W badaniu LEADER do incydentów związanych z mikrokrążeniem zaliczono przypadki nefropatii i retinopatii. Analiza czasu do wystąpienia pierwszego incydentu mikronaczyniowego podczas leczenia liraglutylem w porównaniu do placebo wykazała wartość HR 0,84 [0,73, 0,97]. Wartość HR podczas leczenia liraglutylem w porównaniu do placebo wynosiła 0,78 [0,67, 0,92] dla czasu do wystąpienia pierwszego incydentu nefropatii oraz 1,15 [0,87, 1,52] dla czasu do wystąpienia pierwszego incydentu retinopatii.

- Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów stosujących liraglutyl może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutylowi. Przeciętnie do wytworzenia przeciwciał dochodziło u 8,6% pacjentów. Nie powiązano wytworzenia przeciwciał ze zmniejszoną skutecznością liraglutylu.

Dzieci i młodzież

W podwójnie zaslepionym badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu 1,8 mg z placebo podawanych w skojarzeniu z metforminą i insuliną lub bez insuliny u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z cukrzycą typu 2, wykazano wyższą skuteczność liraglutylu w porównaniu z placebo w obniżeniu HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia (-1,06, [-1,65, 0,46]). Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} wyniosło 1,3% po dodatkowych 26 tygodniach badania prowadzonego w trybie otwartym, potwierdzając tym samym, że stosowanie liraglutylu zapewnia długotrwałą kontrolę glikemii.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu było porównywalne do obserwowanego u osób dorosłych leczonych liraglutylem. Biorąc pod uwagę odpowiednią kontrolę glikemii lub tolerancję, 30% uczestników badania stosowało dawkę 0,6 mg, u 17% dawkę zwiększono do 1,2 mg, a u 53% dawkę zwiększono do 1,8 mg.

Inne dane kliniczne

W otwartym badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu (1,2 mg i 1,8 mg) i sytagliptyny (inhibitora DPP-4, 100 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą leczenia metforminą (średni odsetek HbA_{1c} 8,5%), terapia liraglutylem w obu dawkach była skuteczniejsza pod względem obniżenia HbA_{1c} niż leczenie sytagliptyną po 26 tygodniach terapii (-1,24%, -1,50% w porównaniu do -0,90%, p<0,0001). U pacjentów leczonych liraglutylem zaobserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała w porównaniu z pacjentami leczonymi sytagliptyną (-2,9 kg i -3,4 kg w porównaniu do -1,0 kg, p<0,0001). U większego odsetka pacjentów leczonych liraglutylem występowały przemijające nudności w porównaniu z pacjentami leczonymi sytagliptyną (20,8% i 27,1% dla liraglutylu w porównaniu z 4,6% dla sytagliptyny). Obniżenie stężenia HbA_{1c} i przewaga leczenia liraglutylem (1,2 mg i 1,8 mg) nad sytagliptyną po 26 tygodniach, utrzymała się również po 52 tygodniach leczenia (-1,29% i -1,51% w porównaniu z -0,88%, p<0,0001). Zmiana leczenia z sytagliptyny na liraglutyl po 52 tygodniach powodowała dodatkowe i statystycznie istotne obniżenie stężenia HbA_{1c} (-0,24% i -0,45%, 95% CI: -0,41 do -0,07 oraz -0,67 do -0,23) w 78 tygodniu, ale odpowiednia grupa kontrolna nie była dostępna.

W otwartym badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu 1,8 mg podawanego raz na dobę i eksenatydu 10 µg podawanego dwa razy na dobę u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą leczenia metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika (średni odsetek HbA_{1c} 8,3%), terapia liraglutylem bardziej zmniejszyła stężenie HbA_{1c} po 26 tygodniach niż leczenie eksenatydem (-1,12% w porównaniu do -0,79%; szacunkowa różnica leczenia: -0,33; 95% CI: -0,47 do -0,18). Znacząco więcej pacjentów osiągnęło stężenie HbA_{1c} poniżej 7% stosując liraglutyl w porównaniu z pacjentami stosującymi eksenatyd (54,2% w porównaniu z 43,4%, p=0,0015). Masa ciała pacjentów leczonych tymi lekami uległa obniżeniu o około 3 kg. Zmiana leczenia z eksenatydu na liraglutyl po 26 tygodniach skutkowała dodatkowym i statystycznie istotnym zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} (-0,32%, 95% CI: -0,41 do -0,24) w 40 tygodniu, ale odpowiednia grupa kontrolna nie była dostępna. W ciągu 26 tygodni odnotowano 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród 235 pacjentów stosujących liraglutyl (5,1%), natomiast wśród 232 pacjentów stosujących eksenatyd (2,6%) odnotowano 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano stałego wzorca występowania zdarzeń w odniesieniu do poszczególnych układów i narządów.

W otwartym badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu 1,8 mg i liksysenatydu 20 µg, podawanych 404 pacjentom niewystarczająco kontrolowanym za pomocą leczenia metforminą (średni odsetek HbA_{1c} 8,4%), terapia liraglutylem była bardziej skuteczna pod względem zmniejszenia HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia niż terapia liksysenatydem (-1,83% w porównaniu do -1,21%, p<0,0001). Znacząco więcej pacjentów osiągnęło wartość HbA_{1c} poniżej 7% przyjmując liraglutyl w porównaniu z pacjentami stosującymi liksysenatyd (74,2% w porównaniu z 45,5%, p<0,0001), podobnie jak wartość HbA_{1c} mniejszą lub równą 6,5% (54,6% w porównaniu z 26,2%, p<0,0001). Zmniejszenie masy ciała obserwowano u pacjentów leczonych obydwooma lekami (-4,3 kg w grupie leczonej liraglutylem i -3,7 kg w grupie leczonej liksysenatydem). Zdarzenia niepożądane dotyczące żołądka i jelit były zgłaszane częściej w związku z leczeniem liraglutylem (43,6% w porównaniu z 37,1%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Liraglutyl po podaniu podskórnym wchłania się powoli, stężenie maksymalne jest osiągane po 8–12 godzinach od podania. Szacowane maksymalne stężenie liraglutylu wynosiło 9,4 nmol/l (średnia masa ciała około 73 kg) dla pojedynczej dawki 0,6 mg liraglutylu podanej podskórną. Przy dawce 1,8 mg liraglutylu, średnie stężenie liraglutylu po osiągnięciu stanu równowagi (AUC_{τ/24}) osiągnęło w przybliżeniu 34 nmol/l (średnia masa ciała około 76 kg). Ekspozycja na liraglutyl zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała. Ekspozycja na liraglutyl rosła proporcjonalnie do dawki. Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności dla AUC liraglutylu wynosił 11% po podaniu pojedynczej dawki. Całkowita biodostępność liraglutylu po podaniu podskórnym wynosi około 55%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 11–17 l. Średnia objętość dystrybucji po dożylnym podaniu liraglutylu wynosi 0,07 l/kg. Liraglutyl jest w znacznym stopniu wiązany przez białka osocza (>98%).

Metabolizm

W ciągu 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie [³H]-liraglutylu zdrowym osobom, liraglutyl występował w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa mniej istotne metabolity (≤9% i ≤5% całkowitej radioaktywności osocza). Liraglutyl jest metabolizowany w podobny sposób jak duże białka i nie zidentyfikowano konkretnego organu stanowiącego główną drogę eliminacji.

Eliminacja

Po podaniu dawki [³H]-liraglutynu, nie wykryto w moczu lub kale liraglutynu w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część radioaktywnego związku została wydalona jako metabolity w moczu lub kale (odpowiednio 6% i 5%). Radioaktywny związek w moczu i kale został wydalony głównie w ciągu pierwszych 6–8 dni i odpowiadał trzem mniej istotnym metabolitom.

Średni klirens po podaniu podskórnym pojedynczej dawki liraglutynu wynosi w przybliżeniu 1,2 l/h z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 13 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Z wyników badań farmakokinetycznych u zdrowych osób oraz analizy danych farmakokinetycznych populacji pacjentów (w wieku od 18 do 80 lat) wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Płeć

Z analizy danych farmakokinetycznych pacjentów obu płci oraz wyników badań farmakokinetycznych u zdrowych osób wynika, że płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Pochodzenie etniczne

Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych pacjentów, wśród których były osoby rasy białej, czarnej, Azjaci i Latynosi, wynika, że pochodzenie etniczne nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Otyłość

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wskazuje, że indeks masy ciała (BMI) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Zaburzenia czynności wątroby

Dokonano oceny farmakokinetyki liraglutynu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w badaniu z użyciem pojedynczej dawki. Ekspozycja na liraglutynid zmniejszyła się o 13–23% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób.

Ekspozycja była istotnie mniejsza (44%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 według skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na liraglutynid była mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek niż u osób z normalną czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutynid zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny, CrCl 50–80 mL/min), umiarkowaną (CrCl 30–50 mL/min), ciężką (CrCl <30 mL/min) niewydolnością nerek oraz w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy.

Podobnie, w 26 tygodniowym badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30–59 mL/min, patrz punkt 5.1) zaobserwowano o 26% mniejszą ekspozycję na liraglutynid w porównaniu do oddzielnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami ich czynności.

Dzieci i młodzież

Oceny właściwości farmakokinetycznych dokonano w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem młodzieży i dzieci, z cukrzycą typu 2, w wieku 10 lat i powyżej. Ekspozycja na liraglutynid u młodzieży i dzieci była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy wykryto niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. U szczurów nie określono największej dawki niewywołującej szkodliwych objawów (ang. NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*). Guzów tych nie zaobserwowano u małp, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego związku w stosunku do ludzi jest niewielkie, ale nie można wykluczyć go całkowicie. Nie wykryto innych guzów związanych z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, chociaż ujawniły nieco zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie życia płodowego przy podawaniu największej dawki. Podawanie liraglutynu w środkowym etapie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu z niejednoznacznym wpływem na żebra u szczurów i zmienność kośćca u królików. Ekspozycja na liraglutynę powodowała spowolnienie wzrostu szczurów w okresie noworodkowym, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem. Nie wiadomo, czy spowolnienie wzrostu u młodych szczurów wynika ze zmniejszonego spożycia mleka związanego z bezpośrednim wpływem GLP-1, czy ze zmniejszonego wytwarzania mleka przez matkę, spowodowanego mniejszą podażą kalorii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Glikol propylenowy (E1520)
Fenol
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu leczniczego Diavic mogą spowodować degradację liraglutynu. Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym użyciu: 1 miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać z dala od zamrażalnika.

Po pierwszym użyciu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Diavic jest dostarczany w postaci bezbarwnego wkładu ze szkła typu I z tłokiem zamkniętym korkiem z gumy bromobutyłowej i umieszczonym we wstrzykiwaczu typu pen, z jasnoniebieskim korpusem, z jasnoniebieskim przyciskiem, i żółtym pokrętkiem nastawiania dawki z szarą nasadką, całość w tekturowym pudełku.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 mL roztworu wystarczającego na 30 dawek po 0,6 mg, 15 dawek po 1,2 mg lub 10 dawek po 1,8 mg.

Wielkości opakowań: 1, 2, 3, 5, 10 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lub opakowania zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Diavic nie należy stosować, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Produktu leczniczego Diavic nie należy stosować, jeśli był on zamrożony.

Produkt leczniczy Diavic można podać stosując igły o długości do 8 mm i grubości 32G. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Pacjenta należy poinformować, aby usuwał igłę do wstrzykiwań zgodnie z lokalnymi wymaganiami po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Zapobiega to zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi produktu leczniczego. Zapewnia to również precyzyjne dawkowanie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**