

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zegluxen 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Liraglutid, dobiven sintetski, je analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) proizveden kemijskom sintezom.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna, praktički bez vidljivih čestica.

Osmolalnost je između 245 i 275 mOsmol/kg; pH=8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

Posebne populacije

Stariji bolesnici (>65 godina starosti)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Liraglutid se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

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

Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista receptora GLP-1 primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba

obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Bolest štitnjače

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

Hipoglikemija

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

Dehidracija

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

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Varfarin i drugi kumarinski derivati

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

Paracetamol

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

Atorvastatin

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

sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

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

Digoksin

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

Lizinopril

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

Oralni kontraceptivi

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

Inzulin

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, ispitivanja na životinjama nisu ukazala na

štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Nazofaringitis Bronhitis				
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktičke reakcije		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipoglikemija Anoreksija Smanjeni apetit	Dehidracija			
Poremećaji živčanog		Glavobolja Omaglica	Disgeuzija			

sustava						
Poremećaji srca		Povećana srčana frekvencija				
Poremećaji probavnog sustava	Mučni na Proljev	Povraćanje Dispepsija Bolovi u gornjem dijelu abdomena Konstipacija Gastritis Flatulencija Distenzija abdomena Gastroezofagealna refluksna bolest Nelagodnost u abdomenu Zubobolja	Odgode no pražnjenje želuca	Intestinalna opstrukcija	Pankreatitis (uključujući nekrotizirajući pankreatitis)	
Poremećaji jetre i žuči			Kolelitija za Kolecistitis			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija Pruritus			Kožna amiloidoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Oštećenje funkcije bubrega Akutno zatajenje bubrega			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Reakcije na mjestu injiciranja	Opće loše stanje			
Pretrage		Povišena lipaza* Povišena amilaza*				

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

Opis odabranih nuspojava

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

Hipoglikemija

Većina potvrđenih epizoda hipoglikemija u kliničkim ispitivanjima bile su blage. U ispitivanju liraglutida u monoterapiji nisu zapažene epizode teške hipoglikemije. Teška hipoglikemija može se pojaviti manje često i to je prije svega zabilježeno kad se liraglutid kombinirao sa sulfonilurejom (0,02 događaja/bolesnik-godina). Vrlo malo takvih epizoda (0,001 događaj/bolesnik-godina) zabilježeno je kad se liraglutid primjenjivao u kombinaciji s drugim

HALMED
03 - 09 - 2025
ODOBRENO

oralnim antidijabeticima osim sulfonilureje. Rizik od hipoglikemije je nizak kad se bazalni inzulin i liraglutid primjenjuju u kombinaciji (1,0 događaj po bolesnik-godini, vidjeti dio 5.1). U ispitivanju LEADER stopa prijavljenih epizoda teške hipoglikemije bila je niža uz liraglutid nego uz placebo (1,0 naspram 1,5 događaja na 100 bolesnik-godina; procijenjeni omjer stopa 0,69 [0,51 do 0,93]) (vidjeti dio 5.1). U bolesnika koji su na početku ispitivanja i tijekom barem sljedećih 26 tjedana bili liječeni predmiješanim inzulinom, stopa teške hipoglikemije iznosila je 2,2 događaja na 100 bolesnik-godina i uz liraglutid i uz placebo.

Gastrointestinalne nuspojave

Kad se liraglutid primjenjivao u kombinaciji s metforminom, 20,7% bolesnika prijavilo je barem jednu epizodu mučnine, dok je 12,6% bolesnika prijavilo barem jednu epizodu proljeva. Kad se liraglutid kombinirao sa sulfonilurejom, 9,1% bolesnika prijavilo je barem jednu epizodu mučnine, dok je 7,9% bolesnika prijavilo barem jednu epizodu proljeva. Većina tih epizoda bile su blage do umjerene i bile su ovisne o dozi. Uz nastavak liječenja, u većine bolesnika koji su u početku osjećali mučninu njezina se učestalost i težina smanjivala.

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

Kolelitijaza i kolecistitis

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

Kožna amiloidoza

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

Prestanak primjene lijeka

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

Reakcije na mjestu injiciranja

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

Pankreatitis

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

Alergijske reakcije

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

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

Pedijatrijska populacija

Sveukupno, učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina bile su usporedive s onima opaženima u odrasle populacije. Stopa potvrđenih epizoda hipoglikemija je bila viša uz liraglutid (0,58 događaja/bolesnik godina) u usporedbi s placebom

(0,29 događaja/bolesnik godina). U bolesnika liječenih inzulinom prije potvrđene epizode hipoglikemije, stopa je bila viša uz liraglutid (1,82 događaja/bolesnik godina) u usporedbi s placebom (0,91 događaja/bolesnik godina). U grupi liječenoj liraglutidom nisu zabilježene epizode teške hipoglikemije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

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

GLP-1 receptori eksprimiraju se i na specifičnim mjestima u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrežima. U mišjim modelima ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju plaka

aorte i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao koristan učinak na lipide u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu plaka već ustanovljenih plakova.

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Poboljšanje regulacije glikemije sastavni je dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

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

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

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

- Regulacija glikemije

Monoterapija

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

Kombinacija s oralnim antidijeticima (OAD)

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

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

	N	Srednja početna vrijednost HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} od početne vrijednosti (%)	Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	Srednja početna vrijednost tjelesne težine (kg)	Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)
Monoterapija						

Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/dan	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Dodatak metforminu (2000 mg/dan)						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/dan	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Dodatak glimepiridu (4 mg/dan)						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**

	N	Srednja početna vrijednost HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene HbA1c od početne vrijednosti (%)	Bolesnici (%) koji su postigli HbA1c<7%	Srednja početna vrijednost tjelesne težine (kg)	Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Roziglitazon 4 mg/dan	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + roziglitazonu (4 mg dvaput na dan)						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Dodatak metforminu (2000 mg/dan) + glimepiridu (4 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Glargin inzulin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Dodatak inhibitoru SGLT2⁵ ± metforminu (≥1500 mg/dan)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92

*Superiornost (p<0,01) naspram aktivnog usporednog lijeka; **Superiornost (p<0,001) naspram aktivnog usporednog lijeka; ***Superiornost (p<0,001) naspram aktivnog usporednog lijeka; [†]Neinferiornost (p<0,0001) naspram aktivnog usporednog lijeka

¹svi bolesnici; ²prethodna monoterapija OAD-om; ³bolesnici prethodno liječeni dijetom

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

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

Smjernice za titiranje glargin inzulina

Samoodređivanje glukoze u plazmi natašte (FPG, engl. <i>fasting plasma glucose</i>)	Povećanje doze glargin inzulina (IU)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) ciljno	Nema prilagodbe
>5,5 i <6,7 mmol/l (>100 i <120 mg/dl)	0-2 IU ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IU

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

Kombinacija s inzulinom

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 104 tjedna, 57% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

HALMED
03 - 09 - 2025
ODOBRENO

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

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

U ispitivanju LEADER 873 bolesnika primala su predmiješani inzulin (u kombinaciji s oralnim antidijabeticima (OADs) ili bez njih) na početku ispitivanja i najmanje sljedećih 26 tjedana. Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,7% i uz liraglutid i uz placebo. U 26. tjednu procijenjena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} iznosila je -1,4% uz liraglutid i -0,5% uz placebo, uz procijenjenu razliku između liječenja od -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Sigurnosni profil liraglutida u kombinaciji s predmiješanim inzulinom sveukupno je bio usporediv s onim koji je primijećen kod primjene placeba u kombinaciji s predmiješanim inzulinom (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U dvostruko slijepom ispitivanju koje je usporedilo djelotvornost i sigurnost 1,8 mg liraglutida u usporedbi s placebom kao dodatka terapiji inzulinom i/ili OAD u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, liraglutid je bio superioran prema liječenju placebom u smanjenju HbA_{1c} nakon 26 tjedana (-1,05% naspram -0,38%). U usporedbi s placebom, značajno više bolesnika je postiglo HbA_{1c} ispod 7% s liraglutidom (52,8% naspram 19,5%). Gubitak tjelesne težine zabilježen je u obje skupine: -2,4 kg s liraglutidom naspram -1,09 kg s placebom. Rizik od epizoda hipoglikemije bio je usporediv između ove dvije terapijske skupine. Sigurnosni profil liraglutida je općenito sličan profilu uočenom u ostalim studijama s liraglutidom.

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

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

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

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

- Funkcija beta stanica
Klinička ispitivanja liraglutida pokazuju poboljšanu funkciju beta stanica na osnovi parametara poput procjene modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA-B) te omjera proinzulina i

inzulina. U podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=29) dokazana je poboljšana prva i druga faza lučenja inzulina nakon 52 tjedna liječenja liraglutidom.

- Tjelesna težina

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

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

- Krvni tlak i srčana frekvencija

Tijekom trajanja ispitivanja faze 3a, liraglutid je snizio sistolički krvni tlak za prosječno 2,3 do 6,7 mmHg u odnosu na početnu vrijednost te za 1,9 do 4,5 mmHg u odnosu na aktivni usporedni lijek. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanje LEADER, primijećena je srednja vrijednost porasta srčane frekvencije za 2-3 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost.

- Procjena mikrovaskularnih događaja

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

- Imunogenost

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Drugi klinički podaci

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

78. tjednu, ali nije bila dostupna zvanična kontrolna skupina.

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene apsorpcija liraglutida je spora i dostiže maksimalnu koncentraciju 8-12 sati nakon doziranja. Za jednu supkutanu dozu liraglutida od 0,6 mg procijenjena maksimalna koncentracija liraglutida bila je 9,4 nmol/l (srednja vrijednost tjelesne težine približno 73 kg). Uz 1,8 mg liraglutida, prosječna koncentracija liraglutida (AUC₀₋₂₄) u stanju dinamičke ravnoteže dostigla je otprilike 34 nmol/l (srednja vrijednost tjelesne težine približno 76 kg). Izloženost liraglutidu se smanjuje povećanjem tjelesne težine. Izloženost liraglutidu rasla je proporcionalno dozi. Intraindividualni koeficijent varijacije za AUC liraglutida bio je 11% nakon primjene jedne doze.

Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene je otprilike 55%.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Nakon jedne doze [³H]-liraglutida nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u mokraći niti u stolici. Tek se manji dio primijenjene radioaktivnosti izlučio kao metaboliti povezani s liraglutidom u mokraći ili stolici (6% odnosno 5%). Radioaktivnost se u mokraći i stolici uglavnom izlučivala

tijekom prvih 6-8 dana, a odgovarala je trima manjim metabolitima.

Srednja vrijednost klirensa nakon supkutane primjene jedne doze liraglutida je otprilike 1,2 l/h, uz poluvijek eliminacije od otprilike 13 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

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

Spol

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

Etničko podrijetlo

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

Pretilost

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače zabilježeni su u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa. Najveća doza bez štetnog učinka (NOAEL) u štakora nije zabilježena. Ovi tumori

nisu zabilježeni u majmuna liječenih tijekom 20 mjeseci. Ovi nalazi u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat (E331)
propilen glikol (E1520)
fenol
voda za injekcije
kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prve primjene: 1 mjesec.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Nakon prve primjene: Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Proziran, bezbojni uložak (staklo tipa 1) s čepom klipa od bromobutla, okruglim aluminijskim zatvaračem spojenim u napunjenu višedoznu jednokratnu brizgalicu s čepom od polipropilena.

Jedna brizgatica sadrži 3 ml otopine za davanje doza od 0,6 mg, 1,2 mg i 1,8 mg.

Veličine pakiranja od 1, 2, 3, 5 brizgalica ili višestruko pakiranje od 2 pakiranja 5 napunjenih brizgalica (10 napunjenih brizgalica).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zegluxen se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno. Zegluxen se ne smije koristiti ako je bio zamrznut.

Zegluxen se može primjenjivati s iglama duljine do 8 mm i ne tanjim od 32G. Brizgalica je namijenjena primjeni s BD Ultra-Fine® jednokratnim iglama ili NovoFine® jednokratnim iglama. Igle nisu priložene.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zegluxen 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici: HR-H-485086578

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16.01.2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.01.2025.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).