

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Olire 6 mg/ml, rastvor za injekciju
INN: liraglutid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 6 mg liraglutida . Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 18 mg liraglutida u 3 mL rastvora.

(listu pomoćnih supstanci vidjeti u odjeljku 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu. Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor, izotoničan rastvor; pH=8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Olire je indikovano kao dodatak režimu ishrane sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću za regulaciju tjelesne mase kod odraslih pacijenata sa početnim Indeksom tjelesne mase (ITM) od:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (gojaznost), ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (prekomjerna tjelesna masa) uz prisustvo bar jednog komorbiditeta povezanog sa tjelesnom masom kao što su disglukemija (predijabetes ili dijabetes melitus tip 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu.

Liječenje lijekom Olire treba prekinuti poslije 12 nedjelja primjene doze od 3,0 mg/dan ako pacijenti nisu izgubili bar 5% svoje početne tjelesne mase.

Adolescenti (uzrasta ≥ 12 godina)

Lijek Olire može se koristiti kao dodatak zdravoj ishrani i povećanom nivou fizičke aktivnosti u cilju kontrolisanja tjelesne mase kod adolescenata uzrasta od 12 godina i više koji imaju:

- gojaznost (ITM koji odgovara vrijednosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ za odrasle prema međunarodnim graničnim vrijednostima)* i
- tjelesnu masu preko 60 kg.

Terapiju lijekom Olire treba prekinuti i ponovo procijeniti potrebu za istim ukoliko pacijent nije izgubio bar 4% svog ITM-a ili z-vrijednosti ITM-a nakon 12 nedjelja primjene doze od 3,0 mg/dan ili maksimalne doze koja se dobro podnosi.

*granične vrijednosti ITM-a za gojaznost prema Međunarodnoj radnoj grupi za gojaznost (engl. *International obesity task force*, IOTF) rangirane prema polu uzrasta od 12 do 18 godina (vidjeti Tabelu 1):

Tabela 1 Granične vrijednosti ITM-a za gojaznost prema IOFT-u rangirane prema polu uzrasta od 12 do 18 godina

Uzrast (godine)	ITM koji odgovara 30 kg/m^2 za odrasle po međunarodnim graničnim vrijednostima	
	Muškarci	Žene
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56

17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu treba povećavati do 3,0 mg jednom dnevno sa povećanjima od 0,6 mg, u intervalima od najmanje jedne nedjelje, kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka (vidjeti Tabelu 2). Ako pacijent ne podnosi povećanje do sljedeće doze tokom dvije uzastopne nedjelje, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Tabela 2 Raspored povećanja doze

	Doza	Nedjelje
Povećanje doze 4 nedjelje	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Održavanje doze	3,0 mg	

Adolescenti (≥12 godina)

Za adolescente od 12 do manje od 18 godina starosti treba primjeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao kod odraslih (vidjeti Tabelu 2). Dozu treba povećavati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dostigne maksimalna doza koja se dobro podnosi. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Propuštene doze

Ako se doza propusti u okviru perioda od 12 sati od vremena kada se obično primjenjuje, pacijent treba da uzme dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, pacijent ne smije uzeti propuštenu dozu, već treba da nastavi uobičajeni režim primjene jednom dnevno sa sljedećom planiranom dozom. Ne smije se uzeti dodatna doza, niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2

Lijek Olire ne treba upotrebljavati zajedno sa drugim lijekom iz grupe agonista GLP-1 receptora. Pri započinjanju liječenja lijekom Olire, potrebno je razmotriti smanjenje doze istovremeno primjenjenog insulina ili insulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilurea) da bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Neophodna je samokontrola koncentracije šećera u krvi radi prilagođavanja doze insulina ili insulin-sekretagoga (vidjeti odjeljak 4.4).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze prema životnom dobu. Terapijsko iskustvo kod pacijenata starije dobi ≥75 godina ograničeno je i zato se ne preporučuje primjena lijeka kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥30 mL/min). Ne preporučuje se primjena lijeka Olire kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) uključujući i pacijente sa završnim stadijumom bolesti bubrega (vidite odjeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenta sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka Olire ne preporučuje se kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre i treba ga primjenjivati oprezno kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze za adolescente uzrasta 12 godina i starije. Bezbijednost i efikasnost primjene lijeka Olire kod djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljeni (vidjeti odjeljak 5.1).

Način primjene

Lijek Olire je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Lijek Olire se primjenjuje jednom dnevno u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka. Treba ga ubrizgati u abdomen, butinu ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme primjene mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, poželjno je da se lijek Olire primjenjuje otprilike u isto vrijeme, pa zato odaberite doba dana koje Vam najviše odgovara. Za detaljnija uputstva o primjeni, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na liraglutid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Aspiracija povezana sa opštom anestezijom ili dubokom sedacijom

Prijavljeni su slučajevi plućne aspiracije kod pacijenata koji primaju agoniste GLP-1 receptora pod opštom anestezijom ili dubokom sedacijom. Stoga, prije izvođenja procedura u opštoj anesteziji ili dubokoj sedaciji, treba uzeti u obzir povećani rizik od rezidualnog želudačnog sadržaja usljed odloženog pražnjenja želuca (vidjeti odjeljak 4.8).

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lijekova, naziv i broj serije primjenjenog lijeka treba jasno zabilježiti.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Nema kliničkog iskustva sa primjenom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom stepena IV prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association* - Njujorško udruženje za bolesti srca), pa se zato primjena liraglutida ne preporučuje kod tih pacijenata.

Posebne populacije

Bezbijednost i efikasnost liraglutida za regulaciju tjelesne mase nisu ustanovljene kod pacijenata:

- starosti 75 godina ili više,
- liječenih drugim lijekovima za regulaciju tjelesne mase,
- kod gojaznosti koja je posljedica endokrinoloških poremećaja ili poremećaja u ishrani ili usljed liječenja lijekovima koji mogu izazvati povećanje tjelesne mase,
- sa teškim oštećenjem funkcije bubrega,
- sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ne preporučuje se primjena kod tih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2).

Kako liraglutid nije ispitan za regulaciju tjelesne mase kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, treba ga primjenjivati sa oprezom kod tih pacijenata (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata sa inflamatornom bolesti crijeva i dijabetesnom gastroparezom. Primjena liraglutida se ne preporučuje kod tih pacijenata, jer je povezana sa prolaznim gastrointestinalnim neželjenim reakcijama, uključujući mučninu, povraćanje i dijareju.

Pankreatitis

Akutni pankreatitis uočen je kod primjene agonista GLP-1 receptora. Pacijente treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako postoje sumnje na pankreatitis, treba obustaviti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom se ne smije ponovo započeti.

Holelitijaza i holecistitis

U kliničkim ispitivanjima regulacije tjelesne mase, zabilježena je veća učestalost holelitijaze i holecistitisa kod pacijenata liječenih liraglutidom nego kod pacijenata na placebo. Činjenica da značajan gubitak tjelesne mase može povećati rizik od holelitijaze, a time i holecistitisa, samo djelimično objašnjava veću učestalost prilikom primjene liraglutida. Holelitijaza i holecistitis mogu dovesti do hospitalizacije i holecistektomije.

Potrebno je pacijente obavijestiti o karakterističnim simptomima holelitijaze i holecistitisa.

Oboljenje štitne žlijezde

U kliničkim ispitivanjima dijabetesa tip 2, zabilježena su neželjena dejstva povezana sa štitnom žlijezdom, kao što je gušavost, naročito kod pacijenata sa već postojećom bolešću štitne žlijezde. Zbog toga liraglutid treba primjenjivati oprezno kod pacijenata sa oboljenjem štitne žlijezde.

Srčana frekvencija

U kliničkim ispitivanjima zabilježeno je povećanje srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida (vidjeti odjeljak 5.1). Potrebno je pratiti srčanu frekvenciju u redovnim intervalima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Pacijente treba obavijestiti o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaji ubrzanih otkucaja srca tokom mirovanja). Liječenje liraglutidom treba prekinuti kod pacijenata kod kojih je prisutno klinički značajno trajno povećanje srčane frekvencije tokom mirovanja.

Dehidracija

Znaci i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje funkcije bubrega i akutnu insuficijenciju bubrega, prijavljeni su kod pacijenata liječenih agonistima GLP-1 receptora. Pacijente koji se liječe liraglutidom treba upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih neželjenih dejstava i na to da treba da preduzmu mjere opreza kako bi se izbjegao gubitak tečnosti.

Hipoglikemija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, koji primaju liraglutid u kombinaciji sa insulinom i/ili sulfonilureom, moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze insulina i/ili sulfoniluree.

Pedijatrijska populacija

Epizode klinički značajne hipoglikemije prijavljivane su kod adolescenata (≥ 12 godina) liječenih liraglutidom. Pacijente treba informisati o karakterističnim simptomima hipoglikemije i odgovarajućim aktivnostima.

Hiperglikemija kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji se liječe insulinom

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom lijek Olire ne smije se koristiti kao zamjena za insulin. Dijabetesna ketoacidoza prijavljena je kod pacijenata zavisnih od insulina nakon brzog prekida ili smanjenja doze insulina (vidjeti odjeljak 4.2).

Lijek Olire sadži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Liraglutid je u *in vitro* uslovima pokazao veoma slab potencijal za uključivanje u farmakokinetičke interakcije sa drugim aktivnim supstancama vezano za citohrom P450 (CYP) i vezivanje za proteine plazme.

Neznatan zastoј u pražnjenju crijeva tokom primjene liraglutida mogao bi uticati na resorpciju istovremeno oralno primjenjenih lijekova. Studije interakcija nisu ukazale na klinički značajan zastoј u resorpciji i iz tog razloga nije potrebno prilagođavanje doze.

Ispitivanja interakcija sprovedena su sa dozom od 1,8 mg liraglutida. Uticaj na stopu pražnjenja želuca bio je jednak za doze od 1,8 mg liraglutida i 3,0 mg liraglutida (paracetamol AUC_{0-300 min}). Nekoliko pacijenata liječenih liraglutidom prijavilo je najmanje jednu epizodu teške dijareje. Dijareja može da utiče na resorpciju istovremeno oralno primjenjenih lijekova.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nije sprovedeno ispitivanje interakcija. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija sa aktivnim supstancama slabe rastvorljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Nakon započinjanja

terapije liraglutidom kod pacijenata na terapiji varfarinom ili drugim kumarinskim derivatima, preporučuje se češće praćenje INR-a (engl. *International Normalised Ratio* - Mađunarodni normalizovani odnos).

Paracetamol (Acetaminofen)

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon jedne doze od 1000 mg. Vrijednost Cmax paracetamola bila je smanjena za 31% dok je medijana tmax bila odložena do 15 minuta. Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primjene paracetamola.

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kada se primjenjuje istovremeno sa liraglutidom. Vrijednost Cmax atorvastatina bila je smanjena za 38% dok je medijana tmax bila produžena sa 1 sat na 3 sata prilikom istovremene primjene sa liraglutidom.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primjene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. Vrijednost Cmax grizeofulvina porasla je za 37% dok je medijana tmax ostala nepromijenjena. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina, kao ni drugih jedinjenja male rastvorljivosti i velike propustljivosti.

Digoksin

Primjena jedne doze digoksina od 1 mg u kombinaciji sa liraglutidom dovela je do smanjenja sistemske izloženosti izražene kroz vrijednost AUC digoksina za 16%; vrijednost Cmax se smanjila za 31%. Medijana tmax digoksina bila je odložena sa 1 sat na 1,5 sat. Na osnovu ovih rezultata nije potrebno prilagođavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primjena jedne doze lizinopрила od 20 mg istovremeno sa liraglutidom dovela je do smanjenja sistemske izloženosti izražene kroz vrijednost AUC lizinopрила za 15%; vrijednost Cmax smanjila se za 27%. Uz istovremenu primjenu sa liraglutidom, medijana tmax lizinopрила bila je produžena sa 6 sati na 8 sati. Na osnovu ovih rezultata nije potrebno prilagođavanje doze lizinopрила.

Oralni kontraceptivni lijekovi

Nakon primjene jedne doze nekog oralnog kontraceptivnog lijeka, liraglutid je smanjio vrijednost Cmax etinilestradiola za 12%, a levonorgestrela za 13%. Uz liraglutid tmax je odložena za 1,5 sat za oba jedinjenja. Nije utvrđen klinički značajan uticaj na ukupnu izloženost etinilestradiolu ili levonorgestrelu. Zbog toga se smatra da istovremena primjena ovih supstanci sa liraglutidom nema uticaja na kontraceptivni efekat.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su izvođena samo kod odraslih pacijenata.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o korišćenju liraglutida kod trudnica su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Liraglutid ne treba primjenjivati tokom trudnoće. Ukoliko neka pacijentkinja želi da zatrudni ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se liraglutid izlučuje u majčino mlijeko. Studije sprovedene na životinjama pokazale su da liraglutid i njegovi strukturno slični metaboliti prelaze u mlijeko u maloj mjeri. Pretkliničke studije su pokazale da je smanjenje neonatalnog rasta kod dojenih mladunaca pacova povezano sa liječenjem (vidjeti odjeljak 5.3). Zbog nedostatka iskustva, lijek Olire ne treba primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Bez obzira na blago smanjenje broja živih implantiranih embriona, studije na životinjama nisu ukazale na štetan uticaj na plodnost (vidite odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Olire ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguće je osjetiti vrtoglavicu uglavnom tokom prva 3 mjeseca liječenja lijekom Olire. Ukoliko se javi vrtoglavica treba biti oprezan tokom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila:

Bezbednost lijeka Olire procijenjena je u 5 dvostruko slijepih, placebo kontrolisanih ispitivanja koja su obuhvatila 5813 odraslih pacijenata koji su gojazni ili imaju prekomjernu tjelesnu masu sa najmanje jednim komorbiditetom vezanim za masu. Sveukupno, gastrointestinalne reakcije bile su najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom terapije (67,9%) (vidjeti odjeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija“).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U tabeli 3 navode se prijavljena neželjena dejstva kod odraslih. Neželjena dejstva su razvrstana prema klasama sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane kao: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetka ($< 1/10000$).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 3 Prijavljene neželjene reakcije kod odraslih

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hipoglikemija*	Dehidracija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica**			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica Disgeuzija			
Kardiološki poremećaji			Tahikardija		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Povraćanje Dijareja Konstipacija	Suva usta Dispepsija Gastritis Gastroezofagealna Refluksna bolest Bolovi u gornjem dijelu abdomena Nadimanje Podrigivanje Distenzija abdomena	Pankreatitis*** Odloženo pražnjenje želuca****		Intestinalna opstrukcija†
Hepatobilijarni poremećaji		Holelitijaza***	Holecistitis***		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija		Kutana amiloidoza

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Akutna bubrežna insuficijencija Oštećenje funkcije bubrega	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu primjene Astenija Umor	Opšte stanje slabosti		
Ispitivanja		Povećana vrijednost lipaze Povećana vrijednost amilaze			

*Hipoglikemija (na osnovu simptoma koje su prijavili sami pacijenti i koja nije potvrđena mjerenjima koncentracije glukoze u krvi) prijavljena kod pacijenata koji ne boluju od dijabetes melitusa tip 2, a koji su liječeni lijekom liraglutid u kombinaciji sa režimom ishrane i fizičkim aktivnostima. Za dodatne informacije, molimo Vas da pogledate odjeljak "Opis odabranih neželjenih reakcija".

**Nesanica se uglavnom ispoljavala tokom prva 3 mjeseca terapije.

***Vidjeti odjeljak 4.4.

**** Iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja faze 2, 3a i 3b.

†Neželjena reakcija prijavljena nakon stavljanja leka u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija:

Hipoglikemija kod pacijenata bez dijabetes melitusa tip 2

U kliničkim ispitivanjima kod gojaznih ili pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom koji ne boluju od dijabetes melitusa tipa 2, liječenih lijekom liraglutid u kombinaciji sa režimom ishrane i fizičkim aktivnostima, nisu prijavljeni teški hipoglikemijski događaji (koji zahtjevaju pomoć druge osobe). Simptome hipoglikemijskih događaja prijavilo je 1,6% pacijenata liječenih lijekom liraglutid i 1,1% pacijenata koji su primali placebo; međutim, ove pojave nisu potvrđene mjerenjima koncentracije glukoze u krvi. Većina događaja bila je blagog intenziteta.

Hipoglikemija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

U kliničkom ispitivanju kod gojaznih ili pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom sa dijabetes melitusom tip 2, liječenih lijekom liraglutid u kombinaciji sa režimom ishrane i fizičkim aktivnostima, tešku hipoglikemiju (koja zahtjeva pomoć druge osobe) prijavilo je 0,7% pacijenata liječenih lijekom liraglutid i to su bili isključivo pacijenti koji su istovremeno liječeni sulfonilureom. Takođe, kod tih pacijenata dokumentovanu simptomatsku hipoglikemiju prijavilo je 43,6% pacijenata liječenih lijekom liraglutid i 27,3% pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji nisu istovremeno liječeni sulfonilureom, 15,7% pacijenata liječenih lijekom liraglutid i 7,6% pacijenata koji su primali placebo prijavilo je dokumentovane simptomatske hipoglikemijske događaje (koje se definišu kao koncentracija glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/L koja je praćena simptomima).

Hipoglikemija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 liječenih insulinom

U kliničkom ispitivanju kod gojaznih ili pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom sa dijabetes melitusom tip 2, liječenih insulinom i liraglutidom u dozi od 3,0 mg/dan u kombinaciji sa režimom ishrane i fizičkim aktivnostima i do 2 oralna antidijabetika (engl. *oral antidiabetics*, OADs), tešku hipoglikemiju (koja zahtjeva pomoć druge osobe) prijavilo je 1,5% pacijenata liječenih liraglutidom u dozi od 3,0 mg/dan. U ovom ispitivanju, dokumentovanu simptomatsku hipoglikemiju (koja se definiše kao koncentracija glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/L koja je praćena simptomima) prijavilo je 47,2% pacijenata liječenih liraglutidom u dozi od 3,0 mg/dan i 51,8% pacijenata koji su primali placebo. Od pacijenata istovremeno liječenih sulfonilureom, 60,9% pacijenata liječenih liraglutidom u dozi od 3,0 mg/dan i 60,0% pacijenata koji su primali placebo prijavilo je dokumentovane simptomatske hipoglikemijske epizode.

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Većina epizoda gastrointestinalnih događaja bile su blagog do umjerenog intenziteta, prolazne i u većini slučajeva nisu dovele do prekida terapije. Te reakcije su se obično javljale tokom prvih nedjelja terapije i smanjivale se tokom nekoliko dana ili nedjelja tokom nastavka terapije.

Kod pacijenata starosti ≥ 65 godina može se javiti više gastrointestinalnih efekata kada su na terapiji lijekom liraglutid.

Kod pacijenta sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min) može se javiti više gastrointestinalnih efekata kada su na terapiji lijekom liraglutid.

Akutna insuficijencija bubrega

Kod pacijenata liječenih agonistima GLP-1 receptora, prijavljeni su slučajevi akutne insuficijencije bubrega. Većina prijavljenih epizoda dogodila se kod pacijenata kod kojih se javila mučnina, povraćanje ili dijareja, što je dovelo do smanjenja volumena (vidjeti odjeljak 4.4).

Alergijske reakcije

Nakon stavljanja liraglutida u promet, prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija sa simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edem. Anafilaktičke reakcije mogu potencijalno biti opasne po život. Ako se posumnja na anafilaktičku reakciju, treba prekinuti sa primjenom liraglutida i liječenje se ne smije ponovo započinjati (vidjeti odjeljak 4.3).

Rekacije na mjestu primjene

Prijavljene su reakcije na mjestu primjene kod pacijenata na terapiji lijekom liraglutid. Te reakcije su obično bile blage i prolazne, a većina je nestajala tokom nastavka terapije.

Tahikardija

U kliničkim ispitivanjima, tahikardija je prijavljena kod 0,6% pacijenata liječenih lijekom liraglutid i kod 0,1% pacijenata koji su primali placebo. Većina pojava bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Pojave su bile izolovane i većina se povukla tokom daljeg liječenja lijekom liraglutid.

Kutana amiloidoza

Na mjestu primjene može se javiti kutana amiloidoza (vidjeti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod adolesenata uzrasta od 12 do manje od 18 godina sa gojaznošću, 125 pacijenata bilo je izloženo lijeku liraglutid tokom 56 nedjelja.

Sve ukupno, učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod adolesenata sa gojaznošću uporedivi su sa onim uočenim kod odraslih pacijenata. Povraćanje se javljalo sa dvostruko većom frekvencom kod adolescenata nego kod odraslih pacijenata.

Udio pacijenata koji su prijavili najmanje jednu epizodu klinički značajne hipoglikemije bio je veći kod pacijenata na terapiji liraglutidom (1,6%) u poređenju sa placebom (0,8%). Nijedna teška hipoglikemijska epizoda nije se dogodila u ovom ispitivanju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja liraglutida u promet, prijavljeni su slučajevi predoziranja dozom do 72 mg (24 puta veća doza od preporučene doze za regulaciju tjelesne mase). Prijavljeni slučajevi uključivali su tešku mučninu, jako povraćanje i tešku hipoglikemiju.

U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potporno liječenje u skladu sa kliničkim znacima i simptomima pacijenta. Kod pacijenta je potrebno pratiti kliničke znake dehidracije i koncentraciju glukoze u krvi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); analozi glukagonu- sličnog peptida-1 (GLP-1).

ATC kod: A10BJ02

Mehanizam dejstva

Liraglutid je acilirani analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) sa 97% podudarnosti sekvence aminokiselina sa endogenim humanim GLP-1. Liraglutid se vezuje za receptor GLP-1 (GLP-1R) i aktivira ga. GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, ali tačan mehanizam njegovog dejstva nije sasvim jasan. U studijama sprovedenim na životinjama, periferna primjena liraglutida dovela je do njegovog preuzimanja u određene dijelove mozga koji učestvuju u regulaciji apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1R doveo do povećanja ključnih signala sitosti i smanjenja ključnih signala gladi, i time doveo do smanjenja tjelesne mase.

GLP-1 receptori su takođe eksprimirani i na specifičnim mjestima u srcu, vaskularnom, imunskom sistemu i bubrezima. U modelima ateroskleroze na miševima, liraglutid je spriječio progresiju plaka aorte i smanjio inflamaciju plaka. Dodatno, liraglutid je imao povoljan efekat na vrijednost lipida u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu već ustanovljenih plakova.

Farmakodinamski efekti

Liraglutid smanjuje tjelesnu masu kod ljudi uglavnom gubitkom masnog tkiva i pri tom su relativna smanjenja količine visceralnog masnog tkiva veća nego smanjenja količine potkožnog masnog tkiva.

Liraglutid reguliše apetit pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti, istovremeno ublažavajući osećaj gladi i potencijalne konzumacije hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane. Liraglutid ne povećava utrošak energije u poređenju sa placebom.

Liraglutid stimuliše lučenje insulina i snižava lučenje glukagona u zavisnosti od nivoa glukoze, što dovodi do smanjenja glukoze našte i glukoze nakon obroka. Efekat snižavanja glukoze izraženiji je kod pacijenata sa predijabetesom i dijabetesom u poređenju sa pacijentima sa normoglikemijom. Klinička ispitivanja ukazuju na to da liraglutid poboljšava i održava funkciju beta ćelija, prema procjeni modela homeostaze za funkciju beta ćelija (HOMA-B), kao i odnosa proinsulina i insulina.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost i bezbjednost liraglutida za regulaciju tjelesne mase u kombinaciji sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću ispitani su u četiri randomizovana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana ispitivanja faze 3, koja su obuhvatila ukupno 5358 odraslih pacijenata.

- **Ispitivanje 1 (SCALE Gojaznost i Pre-dijabetes - 1839):** Ukupno 3731 pacijent sa gojaznošću (ITM ≥ 30 kg/m²) ili sa prekomjernom tjelesnom masom (ITM ≥ 27 kg/m²) sa dislipidemijom i/ili hipertenzijom stratifikovani su prema statusu predijabetesa na skriningu i početnim vrijednostima ITM (≥ 30 kg/m² ili < 30 kg/m²). Svih 3731 pacijenata randomizovano je na 56 nedjelja terapije i 2254 pacijenta sa predijabetesom na skriningu randomizovani su na 160 nedjelja tretmana. Nakon oba perioda tretmana slijedio je 12-nedjeljni opservacijski period praćenja bez primjene lijeka ili placeba. Osnovnu terapiju za sve pacijente činila je promjena životnog stila u vidu režima ishrane sa smanjenim energetske unosom i savjetovanja za fizičku aktivnost.
U 56-nedjeljnom dijelu Ispitivanja 1 procijenjen je gubitak tjelesne mase kod svih 3731 randomizovanih pacijenata (2590 završilo ispitivanje).
U 160-nedjeljnom dijelu Ispitivanja 1 procijenjeno je vrijeme do početka dijabetesa tip 2 kod 2254 randomizovanih pacijenata sa predijabetesom (1128 završilo ispitivanje).
- **Ispitivanje 2 (SCALE Dijabetes - 1922):** U 56-nedjeljnom ispitivanju procijenjen je gubitak tjelesne mase kod 846 randomizovanih (628 završilo ispitivanje) gojaznih i pacijenata sa

prekomjernom tjelesnom masom sa nedovoljno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2 (raspon HbA1c 7-10%). Osnovni tretman na početku ispitivanja uključivao je ili samo režim ishrane i fizičku aktivnost, metformin, sulfonilureu, glitazon bilo kao samostalne lijekove, bilo kao njihovu kombinaciju.

- **Ispitivanje 3 (SCALE Apneja u snu - 3970):** U 32-nedjeljnom ispitivanju procijenjivani su težina apneje u snu i gubitak tjelesne mase kod 359 randomizovanih (276 završilo ispitivanje) gojaznih pacijenata sa umjerenom ili teškom opstruktivnom apnejom u snu.
- **Ispitivanje 4 (SCALE Održavanje - 1923):** U 56-nedjeljnom ispitivanju procijenjivano je održavanje i gubitak tjelesne mase kod 422 randomizovana (305 završilo ispitivanje) gojazna i pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom sa hipertenzijom ili dislipidemijom nakon prethodnog gubitka tjelesne mase od $\geq 5\%$ usljed niskokalorične dijetae.

Tjelesna masa

Kod gojaznih/pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom u svim proučavanim grupama postignut je superioran gubitak tjelesne mase uz primjenu liraglutida u poređenju sa primjenom placeba. U svim ispitivanim populacijama, veći udio pacijenata postigao je gubitak tjelesne mase $\geq 5\%$ i $>10\%$ uz primjenu liraglutida nego placeba (tabele 4-6). Tokom 160-nedjeljnog dijela Ispitivanja 1, gubitak tjelesne mase dogodio se uglavnom tokom prve godine i održavan je tokom 160 nedjelja. U Ispitivanju 4, više pacijenata je održalo gubitak tjelesne mase postignut prije početka tretmana sa liraglutidom nego sa placebom (81,4% odnosno 48,9%). Specifični podaci o gubitku tjelesne mase, ispitanicima koji su odgovorili na terapiju, vremenskom toku i kumulativnoj distribuciji promjene tjelesne mase (%) za Ispitivanja 1-4 prikazana su u tabelama 4-8 i grafikonima 1, 2 i 3.

Odgovor na gubitak tjelesne mase nakon 12 nedjelja liječenja liraglutidom (u dozi od 3,0 mg)

Ispitanici sa ranim terapijskim odgovorom definisani su kao pacijenti koji su postigli smanjenje tjelesne mase $\geq 5\%$ poslije 12 nedjelja uz primjenu terapijske doze liraglutida (4 nedjelje povećanja doze i 12 nedjelja na terapijskoj dozi). U 56-nedjeljnom dijelu Ispitivanja 1, 67,5% pacijenata postiglo je smanjenje tjelesne mase $\geq 5\%$ nakon 12 nedjelja. U Ispitivanju 2, 50,4% pacijenata postiglo je smanjenje tjelesne mase $\geq 5\%$ nakon 12 nedjelja. Uz nastavak liječenja liraglutidom, predviđa se da će 86,2% od tih ispitanika sa ranim terapijskim odgovorom postići smanjenje tjelesne mase od $\geq 5\%$, a za 51% predviđa se da će postići smanjenje tjelesne mase od $\geq 10\%$ poslije jedne godine liječenja. Predviđen srednji gubitak tjelesne mase kod ispitanika sa ranim terapijskim odgovorom koji završe jednu godinu liječenja je 11,2% njihove početne tjelesne mase (9,7% za muškarce i 11,6% za žene). Za pacijente koji su postigli gubitak tjelesne mase $<5\%$ nakon 12 nedjelja na terapijskoj dozi liraglutida, udio pacijenata kod kojih nije postignuto smanjenje tjelesne mase od $\geq 10\%$ poslije jedne godine iznosi 93,4%.

Kontrola glikemije

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo glikemijske parametre u svim podpopulacijama sa normoglikemijom, predijabetesom i dijabetes melitusom tip 2. U 56-nedjeljnom dijelu Ispitivanja 1, kod manjeg broja pacijenata liječenih liraglutidom razvio se dijabetes melitus tip 2 u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (0,2% u odnosu na 1,1%). Više pacijenata sa predijabetesom je na početku ispitivanja postiglo reverziju predijabetesa u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (69,2% u odnosu na 32,7%). U 160- nedjeljnom dijelu Ispitivanja 1, primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udio pacijenata sa početkom dijabetes melitusa tip 2 procijenjenim kao vrijeme do početka. U 160-oj nedjelji, dok su još bili na terapiji, kod 3% pacijenata liječenih lijekom Olire i 11% pacijenata koji su primali placebo dijagnostikovao je dijabetes melitus tip 2. Procijenjeno vrijeme do početka dijabetes melitusa tip 2 za pacijente liječene liraglutidom u dozi od 3,0 mg bilo je 2,7 puta duže (sa intervalom pouzdanosti 95% od [1,9; 3,9], pa je *hazard ratio* od opasnosti da se razvije dijabetes melitus tip 2 bila 0,2 za liraglutid naspram placeba.

Kardiometabolički faktori rizika

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo sistolni krvni pritisak i obim struka u poređenju sa placebom (tabele 4, 5 i 6).

Indeks Apneje i Hipopneje (engl. Apnoea-Hypopnoea Index, AHI)

Liječenje liraglutidom značajno je smanjilo težinu opstruktivne apneje u snu prema procjeni promjene od početne vrijednosti u vrijednosti AHI u poređenju sa placebom (tabela 7).

Tabela 4 Ispitivanje 1: Promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj masi, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 56. nedjelji

	Liraglutid (N=2437)	Placebo (N=1225)	Liraglutid u odnosu na placebo
Tjelesna masa			
Početna vrijednost, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	
Srednja promjena u 56. nedjelji, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Srednja promjena u 56. nedjelji, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Udio pacijenata koji su izgubili ≥5% tjelesne mase u 56. nedjelji, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)
Udio pacijenata koji su izgubili >10% tjelesne mase u 56. nedjelji, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)

Glikemija i kardiometabolički faktori	Početna vrijednost	Promjena	Početna vrijednost	Promjena	
HbA1c, %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/L	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Sistolni krvni pritisak, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Dijastolni krvni pritisak, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obim struka, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti za tjelesnu masu, HbA1c, FPG, krvni pritisak i obim struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju. Kao udio pacijenata koji su izgubili ≥5/>10% tjelesne mase, naveden je procijenjeni *odds ratio* (odnos vjerojatnosti). Post-početne vrijednosti koje su nedostajale dobijene su korišćenjem posljednjeg prenetog zapažanja.

* p<0,05. ** p<0,0001. CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*). FPG = koncentracija glukoze u plazmi našte (engl. *fasting plasma glucose*). SD= standardna devijacija.

Tabela 5 Ispitivanje 1: Promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj masi, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 160. nedjelji

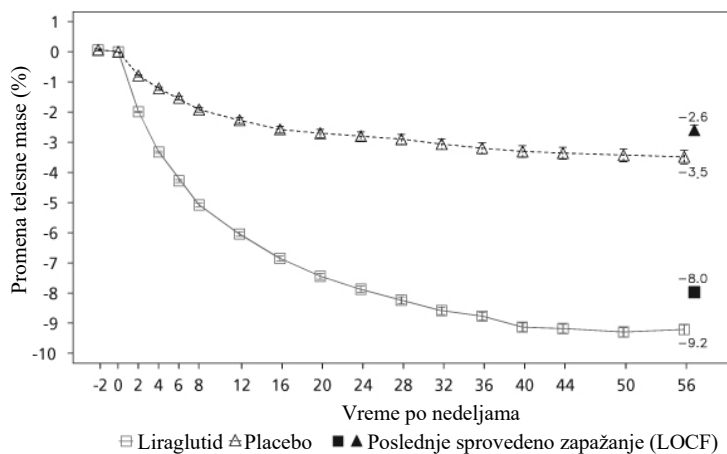
	Liraglutid (N=1472)	Placebo (N=738)	Liraglutid u odnosu na placebo
Tjelesna masa			
Početna vrijednost, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	

Srednja promjena u 160. nedjelji, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Srednja promjena u 160. nedjelji, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
Udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne mase u 160. nedjelji, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
Udio pacijenata koji su izgubili $> 10\%$ tjelesne mase u 160. nedjelji, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)

Glikemija i kardiometabolički faktori	Početna vrijednost	Promjena	Početna vrijednost	Promjena	
HbA1c, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Sistolni krvni pritisak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Dijastolni krvni pritisak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obim struka, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

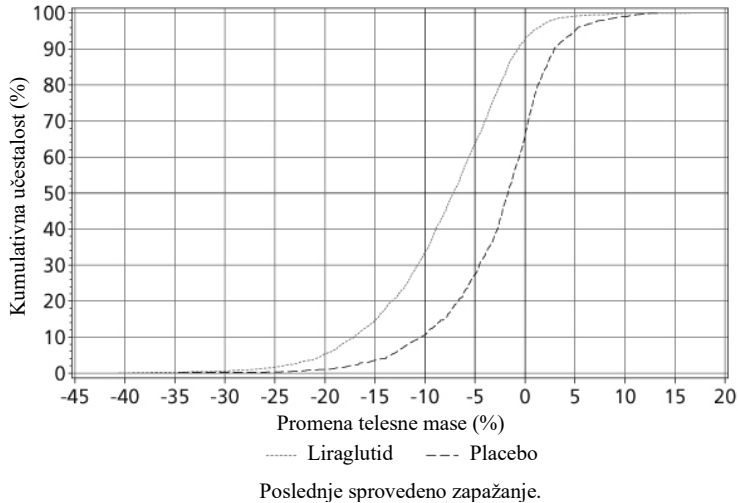
Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti za tjelesnu masu, HbA1c, FPG, krvni pritisak i obim struka, predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 160. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 160. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju. Kao udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5\%$ / $> 10\%$ tjelesne mase, naveden je procijenjeni *odds ratio*. Post-početne vrijednosti koje su nedostajale dobijene su korišćenjem posljednjeg prenetog zapažanja.

** $p < 0,0001$. CI= interval pouzdanosti. FPG = glukoza u plazmi našte. SD= standardna devijacija.



Zapažene vrednosti za pacijente koji su završili svaku planiranu posetu

Grafikon 1 Promjena tjelesne mase od početne vrijednosti (%) u odnosu na vrijeme u Ispitivanju 1 (0-56 nedjelja)



Grafikon 2 Kumulativna distribucija promjene tjelesne mase (%) poslije 56 nedjelja liječenja u Ispitivanju 1

Tabela 6 Ispitivanje 2: Promjene od početne vrijednosti tjelesne mase, glikemije i kardiometaboličkih parametara u 56. nedjelji

	Liraglutid (N=412)	Placebo (N=211)	Liraglutid u odnosu na placebo
Tjelesna masa			
Početna vrijednost, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	
Srednja promjena u 56. nedjelji, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)
Srednja promjena u 56. nedjelji, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)
Udio pacijenata koji su izgubili ≥5% tjelesne mase u 56. nedjelji, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)
Udio pacijenata koji su izgubili >10% tjelesne mase u 56. nedjelji, % (95% CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)

Glikemija i kardiometabolički faktori	Početna vrijednost	Promjena	Početna vrijednost	Promjena	
HbA1c, %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/L	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Sistolni krvni pritisak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Dijastolni krvni pritisak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)

Obim struka, cm	119,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)
-----------------	-------	------	-------	------	---------------------

Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti za tjelesnu masu, HbA1c, FPG, krvni pritisak i obim struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju. Kao udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5/ > 10\%$ tjelesne mase, naveden je procijenjeni *odds ratio*. Post-početne vrijednosti koje su nedostajale dobijene su korišćenjem posljednjeg sprovedenog zapažanja.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI = interval pouzdanosti. FPG = glukoza u plazmi našte. SD = standardna devijacija.

Tabela 7 Ispitivanje 3: Promjene od početne vrijednosti tjelesne mase i indeksa Apneja-Hipopneja u 32.nedjelji

	Liraglutid (N=180)	Placebo (N=179)	Liraglutid u odnosu na placebo
Tjelesna masa			
Početna vrijednost, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Srednja vrijednost u 32. nedjelji, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Srednja vrijednost u 32. nedjelji, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5\%$ tjelesne težine u 32 nedjelji % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)
Udio pacijenata koji su izgubili $> 10\%$ tjelesne težine u 32 nedjelji % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)

	Početna vrijednost	Promjena	Početna vrijednost	Promjena	
Indeks Apneja-Hipopneja, događaji/sat	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 32. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 32. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju (95% CI). Kao udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5/ > 10\%$ tjelesne mase, naveden je procijenjeni *odds ratio*. Post-početne vrijednosti koje su nedostajale dobijene su korišćenjem posljednjeg sprovedenog zapažanja.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI = interval pouzdanosti. SD = standardna devijacija.

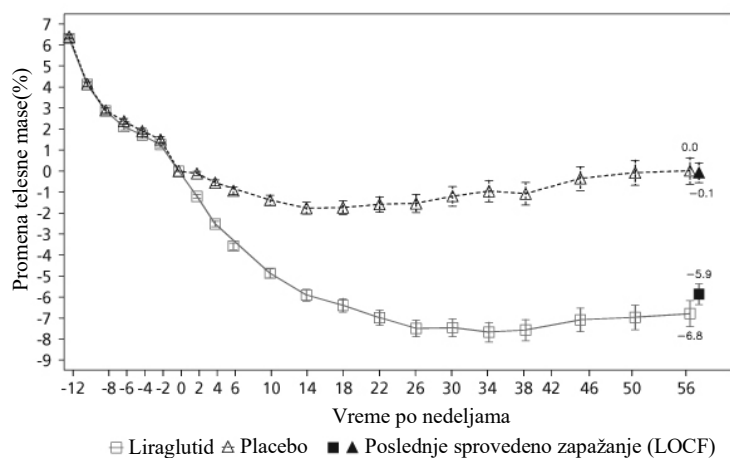
Tabela 8 Ispitivanje 4: Promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj masi u 56. nedjelji

	Liraglutid (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutid u odnosu na placebo
Početna vrijednost, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Srednja vrijednost u 56. nedjelji, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)

Srednja vrijednost u 56. nedjelji, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Udio pacijenata koji su izgubili ≥5% tjelesne težine u 56 nedjelji % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Udio pacijenata koji su izgubili >10% tjelesne težine u 56 nedjelji % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti tretmana u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u tretmanu. Kao udio pacijenata koji su izgubili ≥5/>10% tjelesne mase, naveden je procijenjeni *odds ratio*. Post-početne vrijednosti koje su nedostajale dobijene su iz posljednjeg sprovedenog zapažanja.

** p<0,0001. CI = interval pouzdanosti. SD = standardna devijacija.



Zapažene vrednosti za pacijente koji su završili svaku planiranu posetu

Grafikon 3 Promjena tjelesne mase (%) od randomizacije (nedjelja 0) u odnosu na vrijeme u Ispitivanju 4

Prije 0. nedjelje pacijenti su liječeni samo niskokaloričnim režimom ishrane i fizičkim aktivnostima. U 0. nedjelji pacijenti su randomizovani kako bi primili lijek liraglutid ili placebo.

Imunogenost

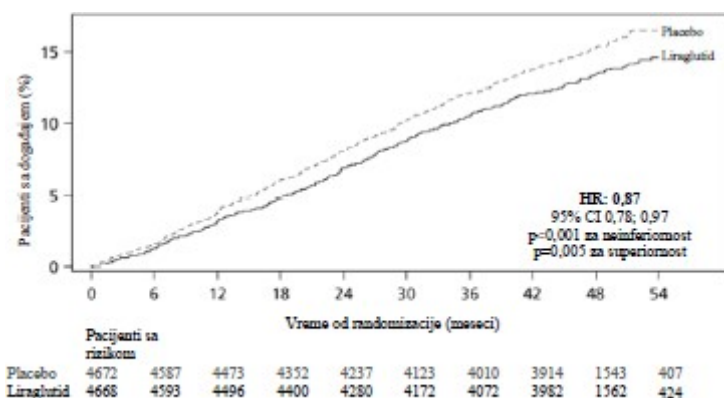
U skladu sa potencijalno imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih lijekova, kod pacijenta se tokom liječenja liraglutidom mogu razviti antitijela na liraglutid. U kliničkim ispitivanjima, kod 2,5% pacijenata liječenih liraglutidom su se razvila antitijela na liraglutid. Formiranje antitijela nije povezano sa smanjenom efikasnošću liraglutida.

Kardiovaskularna evaluacija

Eksterna nezavisna grupa stručnjaka utvrdila je velike kardiovaskularne neželjene događaje MACE (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*) i definisala ih kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda i kardiovaskularna smrt. U svim dugotrajnim kliničkim ispitivanjima lijeka Olire, dogodilo se 6 pojava MACE kod pacijenta liječenih liraglutidom i 10 MACE kod pacijenata koji su primali placebo. *Hazard ratio* i 95% CI iznosi 0,33 [0,12; 0,90] za liraglutid naspram placeba. Srednje povećanje srčane frekvencije u odnosu na početnu vrijednost od 2,5 otkucaja u minuti (u različitim ispitivanjima u rasponu od 1,6 do 3,6 otkucaja u minuti) zabilježeno je tokom liječenja liraglutidom u kliničkim ispitivanjima faze 3. Srčana frekvencija dostigla je najveću vrijednost nakon približno 6 nedjelja. Dugoročni klinički uticaj tog srednjeg povećanja srčane frekvencije nije ustanovljen. Promjena srčane frekvencije bila je reverzibilna nakon prestanka liječenja liraglutidom (vidite odjeljak 4.4).

Ispitivanje LEADER (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) obuhvatilo je 9340 pacijenata sa nedovoljno kontrolisanim dijabetesom tip 2. Velika većina tih pacijenata imala je ustanovljeno kardiovaskularno oboljenje. Pacijentima su uz osnovno standardno liječenje, randomizacijom dodijeljeni liraglutid jednom dnevno do 1,8 mg (4668) ili placebo (4672). Trajanje izloženosti bilo je između 3,5 i 5 godina. Prosječna starost bila je 64 godine, a srednja vrijednost ITM 32,5 kg/m². Početna srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,7 i poboljšana je poslije 3 godine za 1,2% kod pacijenata koji su primali liraglutid i za 0,8% kod pacijenata koji su primali placebo. Primarni parametar praćenja bilo je vrijeme od randomizacije do prve pojave bilo kog velikog neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE): kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda.

Liraglutid je značajno smanjio stopu glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (primarni MACE događaji) u odnosu na placebo (3,41 u grupi za liraglutid u odnosu na 3,90 za placebo na 100 pacijent-godina praćenja) sa smanjenjem rizika od 13%, HR 0,87, [0,78; 0,97] [95% CI] (p=0,005) (vidjeti Grafikon 4).



FAS: skup kompletnih analiza (engl. full analysis set)

Grafikon 4 Kaplan Meier-ova kriva vremena do prvog MACE događaja - FAS populacija

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Olire u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za liječenje gojaznosti i za liječenje sindroma *Prader-Willi* (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U dvostruko slijepom ispitivanju koje je poredilo efikasnost i bezbijednost lijeka Olire i placeba na gubitak tjelesne mase kod adolescenata uzrasta od 12 i više godina sa gojaznošću, lijek Olire bio je superiorniji u odnosu na placebo u pogledu smanjenja tjelesne mase (procijenjeno kao ITM Standardni Devijacioni Skor) nakon 56 nedjelja terapije (Tabela 9).

Veći procenat pacijenata dostigao je $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ smanjenja u ITM sa primjenom liraglutida nego sa placebo, kao i veće smanjenje srednjeg ITM i tjelesne mase (Tabela 9). Nakon 26 nedjelja vankliničkog perioda praćenja proizvoda, povraćaj tjelesne mase je primjećen kod primjene liraglutida, za razliku od placeba (Tabela 9).

Tabela 9 Ispitivanje 4180: Promene tjelesne mase i ITM od početne vrijednosti u 56. nedjelji i promjena u ITM SDS od 56. do 82. nedjelje

	Liraglutid (N=125)	Placebo (N=126)	Liraglutid u odnosu na placebo
ITM SDS			
Početna vrijednost, ITM SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Srednja vrijednost promjene u 56. nedjelji (95% CI)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. nedjelja, ITM SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	

Srednja vrijednost promjene od 56. do 82. nedjelje, ITM SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Tjelesna masa			
Početna vrijednost, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. nedjelji, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Srednja vrijednost promjene u 56. nedjelji, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
ITM			
Početna vrijednost, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. nedjelji, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Udio pacijenata sa $\geq 5\%$ smanjenja početne vrijednosti ITM u 56. nedjelji, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Udio pacijenata sa $\geq 10\%$ smanjenja početne vrijednosti ITM u 56. nedjelji, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Skup kompletnih analiza. Početne vrijednosti za ITM SDS, tjelesnu masu i ITM predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 56. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju. Za ITM SDS, vrijednosti u 56. nedjelji predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od 56. do 82. nedjelje predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (najmanji kvadrati), a kontrasti liječenja u 82. nedjelji predstavljaju procijenjene razlike u liječenju. Kao udio pacijenata koji su izgubili $\geq 5/ > 10\%$ ITM, naveden je procijenjeni *odds ratio*. Zapažanja koja su nedostajala imputirana su iz placebo grupe na osnovu skoka u referentnom pristupu višestruke imputacije (x100).

* $p < 0,01$. ** $p < 0,001$. CI = interval pouzdanosti. SD = standardna devijacija.

Na osnovu tolerabilnosti, 103 pacijenta (82,4%) su dostigla dozu od 3,0 mg i zadržali se na njoj, 11 pacijenata (8,8%) su dostigli dozu od 2,4 mg i zadržali se na njoj, 4 pacijenta (3,2%) su dostigla dozu od 1,8 mg i zadržali se na njoj, 4 pacijenta (3,2%) su dostigla dozu od 1,2 mg i zadržali se na njoj i 3 pacijenta (2,4%) su se zadržala na na dozi od 0,6 mg. Nisu ustanovljeni efekti na rast ili pubertetski razvoj nakon 56 nedjelja liječenja.

Sprovedeno je ispitivanje koje se sastojalo od 16-nedjeljnog dvostruko slijepog perioda i 36-nedjeljnog otvorenog perioda kako bi se procijenili efikasnost i bezbjednost lijeka liraglutid kod pedijatrijskih pacijenata sa *Prader-Willi* - jevim sindromom i gojaznošću. Ispitivanje je uključivalo 32 pacijenta uzrasta od 12 do < 18 godina (dio A) i 24 pacijenta uzrasta od 6 do < 12 godina (dio B). Pacijenti su randomizovani na lijek liraglutid ili placebo u odnosu 2:1. Pacijenti sa tjelesnom težinom manjom od 45 kg započeli su liječenje sa nižom početnom dozom, 0,3 mg umjesto 0,6 mg, uz postepeno povećanje do maksimalne doze od 2,4 mg. Procijenjena razlika u liječenju na osnovu srednje vrijednosti SDS ITM-a u 16. nedjelji (dio A: -0,20 naspram 0,13, dio B: -0,50 naspram -0,44) i 52. nedjelji (dio A: -0,31 naspram -0,17, dio B: -0,73 naspram -0,67) bila je slična s lijekom liraglutid i placebo. Iz ispitivanja nisu proizašla nova bezbjednosna pitanja.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Absorpcija

Absorpcija liraglutida poslije supkutane primjene bila je spora, i dostizala maksimalnu koncentraciju otprilike 11 sati nakon doziranja. Prosječna koncentracija liraglutida ($AUC_{\tau/24}$) u stanju ravnoteže

dostigla je otprilike vrijednost 31 nanomol/L kod gojaznih (ITM 30-40 kg/m²) pacijenata nakon primjene 3 mg liraglutida.

Izloženost liraglutidu povećavala se proporcionalno sa dozom. Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene je otprilike 55%.

Distribucija

Srednji prividan volumen distribucije nakon supkutane primjene je 20-25 L (za osobu približne tjelesne mase 100 kg). Liraglutid se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme (>98%).

Biotransformacija

Tokom 24 sata od primjene jedne doze [3H]-liraglutida kod zdravih ispitanika, glavna komponenta u plazmi bila je nepromjenjen liraglutid. Otkrivena su dva sporedna metabolita u plazmi ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti).

Eliminacija

Liraglutid se endogeno metaboliše na sličan način kao i veliki proteini, te nije utvrđen nijedan specifičan organ kao glavni put eliminacije. Poslije jedne doze [3H]-liraglutida, nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u urinu niti u stolici. Samo se manji dio primjenjene radioaktivnosti izlučio u vidu metabolita liraglutida putem mokraćne ili stolice (6% odnosno 5%). Radioaktivnost u mokraći i stolici uglavnom se izlučivala tokom prvih 6 - 8 dana, a odgovarala je trima sporednim metabolitima.

Srednja vrijednost klirensa nakon supkutane primjene liraglutida iznosi otprilike 0,9-1,4 L/h sa poluvremenom eliminacije od približno 13 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Godine starosti nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liraglutida zasnovanu na rezultatima populacione farmakokinetičke analize podataka za gojazne i pacijente sa prekomjernom tjelesnom masom (18 do 82 godine). Nije potrebno prilagođavanje doze prema starosnom dobu.

Pol

Na osnovu podataka populacione farmakokinetičke analize, žene imaju 24% manji klirens liraglutida prilagođen tjelesnoj masi u poređenju sa muškarcima. Na osnovu podataka o odgovoru na izloženost, nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu pola.

Rasa

Različito porijeklo nije imalo klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liraglutida zasnovanu na rezultatima populacione farmakokinetičke analize podataka koja je uključila gojazne i pacijente sa prekomjernom tjelesnom masom iz grupe pripadnika bijele i crne rase, Azijata i hispano/ne-hispano grupa.

Tjelesna masa

Izloženost liraglutidu smanjuje se sa povećanjem početne vrijednosti tjelesne mase. Dnevna doza liraglutida od 3,0 mg omogućila je odgovarajuće sistemske izloženosti za raspon tjelesne mase od 60-234 kg za koji je u kliničkim ispitivanjima procijenjen odgovor na izloženost. Izloženost liraglutidu nije ispitivana kod pacijenata sa tjelesnom masom >234 kg.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika liraglutida procijenjivana je kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre u ispitivanju sa jednom dozom lijeka (0,75 mg). U poređenju sa zdravim ispitanicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13-23% kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ta izloženost bila je značajno manja (44%) kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor >9).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju sa jednom dozom lijeka (0,75 mg), izloženost liraglutidu bila je smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa osobama sa normalnom bubrežnom funkcijom. Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33%, 14%, 27% odnosno 26%, kod pacijenata sa 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 stadijumu bolesti bubrega kada je potrebna dijaliza.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva koja se odnose na liraglutid 3,0 mg procijenjivana su u kliničkim studijama u adolescentskoj populaciji gojaznih pacijenata uzrasta od 12 do manje od 18 godina (134 pacijenta, tjelesne mase 62-178 kg). Izloženost liraglutidu kod adolescenata (uzrast 12 do manje od 18 godina) bila je slična kao i kod odraslih gojaznih pacijenata.

Farmakokinetička svojstva su takođe procijenjivana u kliničkoj farmakološkoj studiji u pedijatrijskoj populaciji gojaznih pacijenata uzrasta 7-11 godina (13 pacijenata, tjelesne mase 54-87 kg). Nakon korekcije tjelesne mase, ustanovljeno je da je izloženost povezana sa liraglutidom od 3,0 mg bila uporediva između djece uzrasta od 7 do 11 godina, adolescenata i odraslih pacijenata sa gojaznošću.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike za primjenu lijeka kod ljudi.

Tumori C-ćelija štitne žlijezde koji nisu doveli do smrtnog ishoda, uočeni su u dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti sprovedenim na pacovima i miševima. Kod pacova nije zabilježena najveća doza bez štetnog efekta (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Ovi tumori nisu uočeni kod majmuna liječenih 20 mjeseci. Pomenuti nalazi kod glodara se objašnjavaju negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorima, na koji su glodari posebno osjetljivi. Značaj tih nalaza za primjenu kod ljudi je vjerovatno mali, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nije utvrđen nijedan drugi tumor koji se može povezati sa liječenjem.

Studije na životinjama nisu ukazala na direktne štetne posljedice vezane za plodnost osim neznatno povećanog broja rane smrti embriona pri najvećoj dozi. Primjena liraglutida tokom srednjeg gestacionog perioda izazvala je smanjenje tjelesne mase skotne ženke i rasta fetusa, sa nejasnim efektima na rebra kod pacova i skeletne promjene kod zečeva. Neonatalni rast pacova bio je smanjen dok su bili izloženi liraglutidu, što se nastavilo nakon perioda prestanka sisanja u grupi sa velikom dozom lijeka. Nije poznato da li je smanjen rast mladunca izazvan smanjenim unosom mlijeka kod mladunčeta zbog direktnog uticaja GLP-1 ili smanjenog stvaranja mlijeka kod ženke u periodu laktacije zbog njenog smanjenog unosa kalorija.

Kod mladunaca pacova, liraglutid je izazvao odloženo polno sazrijevanje i kod mužjaka i kod ženki u okviru klinički relevantne izloženosti. Ova odlaganja nisu imala uticaj na plodnost i reproduktivnu sposobnost bilo kog pola, niti na mogućnost održavanja graviditeta kod ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Dinatrijum-fosfat, dihidrat

Propilenglikol

Fenol

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Supstance dodate lijeku Olire mogu izazvati razgradnju liraglutida. Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije kombinovati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe lijeka: 24 mjeseca.

Poslije prvog otvaranja: 1 mjesec

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uslovi čuvanja lijeka prije prvog otvaranja: Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u frižideru dalje od komore za zamrzavanje.

Uslovi čuvanja lijeka poslije prvog otvaranja: Čuvati na temperaturi do 30°C ili držati u frižideru (2°C - 8°C). Poklopac držati na napunjenom injekcionom penu radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje je višedozni napunjen injekcioni pen.

Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora i može otpustiti doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 napunjena injekciona pena (3 x 3 mL) i Uputstvo za lijek.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Rastvor ne treba koristiti ako nije bistar i bezbojan bez vidljivih čestica. Lijek Olire se ne smije koristiti ako je bio zamrznut.

Igle nisu priložene u originalnom pakovanju lijeka.

Pacijenta treba uputiti da ukloni iglu poslije svake primjene u skladu sa važećim propisima, kao i da odlaže i čuva napunjen injekcioni pen bez zavrnutе igle. Na ovaj način se sprječava kontaminacija, infekcija i curenje lijeka, a takođe se obezbjeđuje i tačno doziranje.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

GALENIKA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-112988/23 od 22.09.2025.godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.11.2025.