

## DCI LIRAGLUTIDUM

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 33 cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM

#### I. Indicații

Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului

#### II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Terapie dublă asociată: la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindionă, când acestea, împreună cu dietă și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

Terapie triplă asociată la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin și sulfoniluree sau metformin și tiazolidindionă sau metformin și insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

#### III. Doze și mod de administrare

##### 1. Doze

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

**B. Asocierea.** Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid poate fi la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat inițial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

### **Asocierea cu insulina**

Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul cu metformin și insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină și monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.

Pentru combinația metformină și insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienților insuficient controlați cu metformin și insulină, care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemiante sau la care a fost înregistrat eșecul terapiei cu: insulină+ metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: administrarea unei doze inițiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

### **La Grupe speciale de pacienți**

- Pacienți vârstnici (> 65 de ani)
- Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Pacienți cu insuficiență renală  
La pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiența terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare liraglutid nu este indicat la aceste grupe de pacienți. - Pacienți cu insuficiență hepatică  
La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Copii și adolescenți  
La adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani

## **2. Mod de administrare**

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

## **IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

## V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți
- Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți. Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree. Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată
- Boala tiroidiană: Reacțiile adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.
- Hipoglicemia: Pacienții cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.
- Deshidratarea: La pacienții tratați cu liraglutid au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutidum trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție că să evite pierderea de lichide.

## Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- A. Ușoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.
- B. Warfarina și alți derivați cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvență a INR după inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici.

C. Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepționale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.

### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

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

#### **Alăptarea**

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

#### **Fertilitatea**

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilității.

### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Liraglutid nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

### **Reacții adverse**

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate la utilizarea Liraglutid

<b>Aparate sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>
Infecții și infestări		Rinofaringită Bronșită			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice		
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie  Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		

Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli			
Tulburări cardiace		Creșterea frecvenței cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greață  Diaree	Vărsături  Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipație Gastrită Flatulență Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucție intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectarea funcției renale Insuficiență renală acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacții la locul de injecție		Febră	
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei*) Valori crescute ale amilazemiei*)			

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

### Hipoglicemia

Hipoglicemia severă poate apărea mai puțin frecvent și a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.

#### Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puțin un episod de greață și cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză; frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

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

#### Reacții adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem ușor, erupție la locul de injectare; aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacții alergice: Reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

#### **Supradozaj**

La doze mari (72 mg) au fost semnalate greață severă, vărsături și diaree dar nu și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”