

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin* 300 unități și lixisenatidă 150 micrograme în 3 ml soluție.

Fiecare ml conține insulină glargin 100 unități și lixisenatidă 50 micrograme.

Fiecare treaptă de dozare conține insulină glargin 1 unitate și lixisenatidă 0,5 micrograme.

Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin* 300 unități și lixisenatidă 100 micrograme în 3 ml soluție.

Fiecare ml conține insulină glargin 100 unități și lixisenatidă 33 micrograme.

Fiecare treaptă de dozare conține insulină glargin 1 unitate și lixisenatidă 0,33 micrograme.

* Insulina glargin este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinat din *Escherichia coli*.

Fereastra dozei de pe stiloul injector (pen) arată numărul de trepte de dozare.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare ml conține metacrezol 2,7 miligrame.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SoloStar)

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Suliqua este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).

Pentru rezultatele din studii privind efectul asupra controlului glicemic și populația investigată, vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Suliqua este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40), respectiv stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60). Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului).

- Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între **10 și 40 unități** insulină glargin, în combinație cu **5-20 μg** lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)).
- Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între **30 și 60 unități** insulină glargin, în combinație cu **10-20 μg** lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza inițială

Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (*glucagon like peptide-1* (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Suliqua.

Doza inițială de Suliqua se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg:

		Tratament anterior		
		Pacienți netratați cu insulină (tratament antidiabetic oral sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥20 și <30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥30 și ≤60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 μg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 μg)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 μg)*

* Unități insulină glargin (100 unități/ml)/μg lixisenatidă

Pacienții cu doze mai mici de 20 unități de insulină glargin pot fi considerați ca fiind pacienți netratați anterior cu insulină.

**** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:**

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de Suliqua.
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml).

Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 μg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare.

Suliqua trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de Suliqva se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.1).

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare.

- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) Suliqva (10-40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze >40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) Suliqva (30-60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) Suliqva (30-60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze totale zilnice >60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat Suliqva.

Ajustarea dozei și a orei de administrare a Suliqva trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Suliqva, aceasta trebuie injectată în ora anterioară următoarei mese.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Suliqva poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu Suliqva la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

Insuficiență renală

Suliqva nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei.

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează Suliqva, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Suliqva.

Copii și adolescenți

Suliqva nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Suliqva trebuie injectat subcutanat, la nivel abdominal, deltoidian sau al coapsei.

Locurile de injectare trebuie alternate în cadrul aceleiași regiuni (abdomen, deltoid sau coapsă) de la o injecție la alta, pentru a reduce riscul de lipodistrofie și de amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienții trebuie instruiți să utilizeze întotdeauna un ac nou. Reutilizarea acelor pentru stilourile injectoare (pen-urile) de insulină crește riscul de înfundare a acelor, ceea ce poate provoca subdozaj sau supradozaj. În cazul înfundării acelor, pacienții trebuie să urmeze instrucțiunile descrise în Instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul din ambalaj (vezi pct. 6.6).

Suliqua nu trebuie extras cu seringă din cartușul stiloului injector (pen-ului) preumplut, pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Diabet zaharat de tip 1

Suliqua nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Alternarea locurilor de injectare

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Suliqua (vezi pct. 4.8). Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Suliqua este mai mare decât este necesar.

Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ:

- schimbare a zonei de injectare
- îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres)
- activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită
- afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree)
- consum neadecvat de alimente
- omitere a unor mese
- consum de alcool etilic
- anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale)
- tratament concomitent cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5)
- lixisenatida și/sau insulina în asocieră cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, Suliqua nu trebuie administrat în asocieră cu o sulfoniluree.

Doza de Suliqua trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului (vezi pct. 4.2).

Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită

o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu Suliqua; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale (vezi pct. 4.8). Suliqua nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea Suliqua la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Suliqua trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate la pct. 4.5.

Deshidratare

Pacienții tratați cu Suliqua trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

Formare de anticorpi

Administrarea Suliqua poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de Suliqua, pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de Suliqua cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Medicamente antidiabetice care nu sunt studiate în asociere cu Suliqua

Suliqua nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide și pioglitazonă.

Călătorii

Pentru a evita erorile de dozare și eventuale supradozaje în cazul schimbării diferitelor fusuri orare, pacientul trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a călători.

Excipienți

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

Acest medicament conține metacrezol, care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Suliqua. Informațiile prezentate mai jos se bazează pe studii cu fiecare componentă în parte.

Interacțiuni farmacodinamice

Mai multe substanțe influențează metabolizarea glucozei și pot necesita ajustarea dozei de Suliqua.

Substanțele care pot potența efectul de scădere a glicemiei și cresc susceptibilitatea la hipoglicemie includ medicamente antihiperglicemizante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), disopiramidă, fibrați, fluoxetină, inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO), pentoxifilină, propoxifen, salicilați și sulfamide antibacteriene.

Substanțele care pot reduce efectul de scădere a glicemiei includ corticosteroizii, danazolul, diazoxidul, diureticele, glucagonul, izoniazida, estrogenii și progestativele, derivații de fenotiazină, somatropina, medicamentele simpatomimetice (de exemplu epinefrina [adrenalina], salbutamolul, terbutalina), hormonii tiroidieni, medicamentele antipsihotice atipice (de exemplu clozapina și olanzapina) și inhibitorii de protează.

Blocantele beta-adrenergice, clonidina, sărurile de litiu sau alcoolul etilic pot fie să potențeze, fie să diminueze efectul insulinei de scădere a glicemiei. Pentamidina poate determina hipoglicemie, care uneori poate fi urmată de hiperglicemie.

În plus, sub influența medicamentelor simpatolitice, cum sunt blocantele beta-adrenergice, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele reacției adrenergice compensatorii pot fi reduse sau absente.

Interacțiuni farmacocinetice

Lixisenatida este un peptid și nu este metabolizată de către citocromul P450. În studii *in vitro*, lixisenatida nu a influențat activitatea izoenzimelor citocromului P450 sau a transportorilor umani testați.

Nu se cunosc interacțiuni farmacocinetice cu insulina glargin.

Efectul golirii gastrice asupra medicamentelor administrate oral

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Pacienții tratați cu medicamente care fie au un indice terapeutic îngust, fie necesită o supraveghere clinică atentă trebuie urmăriți îndeaproape, în special în momentul inițierii tratamentului cu lixisenatidă. Aceste medicamente trebuie administrate într-un mod standardizat față de momentul administrării lixisenatidei. Dacă astfel de medicamente trebuie administrate cu alimente, pacienții trebuie sfătuiți ca, dacă este posibil, să le utilizeze în timpul unei mese în care nu se administrează lixisenatida.

Pentru medicamentele administrate pe cale orală, a căror eficacitate depinde, în mod special, de atingerea concentrațiilor prag, cum sunt antibioticele, pacienții trebuie sfătuiți să le administreze cu cel puțin 1 oră înainte de injecția cu lixisenatidă sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

Formele farmaceutice gastrorezistente care conțin substanțe sensibile la digestia gastrică trebuie administrate cu 1 oră înainte de injecția cu lixisenatidă sau la 4 ore după injecția cu lixisenatidă.

Paracetamol

Paracetamolul a fost utilizat ca un medicament model pentru a evalua efectul lixisenatidei asupra golirii gastrice. După administrarea unei doze unice de paracetamol a 1000 mg, ASC și $t_{1/2}$ ale paracetamolului nu au fost modificate, indiferent de momentul administrării acestuia (înainte sau după injecția cu lixisenatidă). Atunci când a fost administrat la 1 oră sau la 4 ore după o doză de 10 μ g lixisenatidă, C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 29% și, respectiv, cu 31%, iar t_{max} median a fost prelungit cu 2,0 ore și, respectiv, 1,75 ore. În cazul dozei de întreținere de 20 μ g, sunt anticipate o prelungire suplimentară a t_{max} și o scădere a C_{max} ale paracetamolului.

Nu au fost observate efecte asupra C_{max} și t_{max} ale paracetamolului atunci când paracetamolul a fost administrat cu 1 oră înaintea lixisenatidei.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, dar prelungirea t_{max} observată atunci când paracetamolul este administrat la 1-4 ore după lixisenatidă trebuie avută în vedere atunci când este necesară instalarea rapidă a acțiunii pentru eficacitate.

Contraceptive orale

După administrarea unei doze unice dintr-un medicament contraceptiv oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) cu 1 oră înainte de sau la 11 ore după administrarea a 10 μ g lixisenatidă, valorile C_{max} , ASC, $t_{1/2}$ și t_{max} ale etinilestradiolului și levonorgestrelului nu au fost modificate.

Administrarea contraceptivelor orale la 1 oră sau la 4 ore după administrarea lixisenatidei nu a influențat ASC și $t_{1/2}$ ale etinilestradiolului și levonorgestrelului, în timp ce C_{max} a etinilestradiolului a scăzut cu 52% și, respectiv, cu 39%, iar C_{max} a levonorgestrelului a scăzut cu 46% și, respectiv, cu 20% și t_{max} median a fost prelungit cu 1 până la 3 ore.

Reducerea C_{max} are o relevanță clinică limitată și nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.

Atorvastatină

Atunci când au fost administrate în asociere lixisenatida în doză de 20 μ g și atorvastatina în doză de 40 mg, dimineața, timp de 6 zile, expunerea la atorvastatină nu a fost influențată, în timp ce C_{max} a scăzut cu 31%, iar t_{max} a fost prelungit cu 3,25 ore.

Nu a fost observată o astfel de creștere a t_{max} atunci când atorvastatina a fost administrată seara, iar lixisenatida dimineața, însă valorile ASC și C_{max} ale atorvastatinei au crescut cu 27% și, respectiv, cu 66%.

Aceste modificări nu sunt relevante clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când este administrată în asociere cu lixisenatidă.

Warfarină și alți derivați cumarinici

După administrarea warfarinei în doză de 25 mg în asociere cu doze repetate a câte 20 μ g lixisenatidă, nu au existat efecte asupra valorilor ASC sau INR (*International Normalized Ratio*), în timp ce valoarea C_{max} a scăzut cu 19%, iar t_{max} a fost prelungit cu 7 ore.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de warfarină atunci când este administrată în asociere cu lixisenatidă; cu toate acestea, la pacienții tratați cu warfarină și/sau cu derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a valorilor INR în momentul inițierii sau finalizării tratamentului cu lixisenatidă.

Digoxină

După administrarea în asociere de lixisenatidă în doză de 20 μ g și digoxină în doză de 0,25 mg la starea de echilibru, ASC a digoxinei nu a fost influențată. t_{max} al digoxinei a fost prelungit cu 1,5 ore, iar C_{max} a scăzut cu 26%.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină atunci când este administrată în asociere cu lixisenatidă.

Ramipril

După administrarea în asociere de lixisenatidă în doză de 20 µg și ramipril în doză de 5 mg timp de 6 zile, ASC a ramiprilului a crescut cu 21%, în timp ce C_{max} a scăzut cu 63%. Valorile ASC și C_{max} ale metabolitului activ (ramiprilat) nu au fost influențate. t_{max} al ramiprilului și al ramiprilatului au fost prelungiți cu aproximativ 2,5 ore.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de ramipril atunci când este administrat în asociere cu lixisenatidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Suliqua nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii în cazul utilizării Suliqua, insulinei glargin sau lixisenatidei, provenite din studii clinice controlate.

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale insulinei glargin. Datele obținute la animale nu indică efecte toxice asupra funcției de reproducere la administrarea insulinei glargin.

Nu există date sau există date limitate provenite din utilizarea lixisenatidei la femeile gravide. Studiile efectuate cu lixisenatidă la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Suliqua nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina glargin sau lixisenatida se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Suliqua.

Fertilitatea

Studiile la animale efectuate cu lixisenatidă sau insulină glargin nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

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

Suliqua nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului poate fi afectată din cauza hipoglicemiei sau hiperglicemiei sau, de exemplu, ca urmare a tulburărilor vizuale. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să-și ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule și folosesc utilaje. Acest aspect este important îndeosebi pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. Trebuie evaluat dacă în aceste situații sunt recomandabile conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Suliqua au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale (vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse asociate, provenite din studiile clinice, sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descrescătoare a frecvenței (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 din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită Infecții ale tractului respirator superior		
Tulburări ale sistemului imunitar			Urticarie		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie				
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli	Cefalee		
Tulburări gastro-intestinale		Greață Diaree Vărsături	Dispepsie Durere abdominală	Golire gastrică întârziată	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Amiloidoză cutanată Lipodistrofie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la nivelul locului de injectare	Fatigabilitate		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

În următorul tabel sunt prezentate frecvențele hipoglicemiei simptomatice documentate ($\leq 3,9$ mmol/l) și ale hipoglicemiei severe, atât pentru Suliqua, cât și pentru comparator***.

Tabelul 2: Reacții adverse hipoglicemice simptomatice documentate sau severe

	Pacienți fără tratament anterior cu insulină			Schimbarea tratamentului de la insulină bazală		Schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorului pentru GLP-1***	
	Suliqua	Insulină glargin	Lixisenatidă	Suliqua	Insulină glargin	Suliqua	Agonist al receptorului pentru GLP-1***
N	469	467	233	365	365	255	256
Hipoglicemie simptomatică documentată*							
Pacienți cu eveniment, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Evenimente per pacient-ani, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Hipoglicemie severă**							
Evenimente per pacient-ani, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

* Hipoglicemia simptomatică documentată a fost un eveniment în timpul căruia, simptomele tipice de hipoglicemie au fost însoțite de valori determinate ale glicemiei $\leq 3,9$ mmol/l.

** Hipoglicemia simptomatică severă a fost un eveniment care a necesitat asistența unei alte persoane, pentru a administra activ glucide, glucagon sau pentru a lua alte măsuri de resuscitare.

*** Liraglutidă, exenatidă cu administrare de două ori pe zi sau formulări cu eliberare prelungită, dulaglutidă sau albiglutidă.

Tulburări gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. La pacienții tratați cu Suliqua, incidența stării de greață, a diareei sau a vărsăturilor asociate a fost de 8,4%, 2,2% și, respectiv, 2,2%. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu Suliqua au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

Imunogenitate

Administrarea Suliqua poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei.

Incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

La locul injectării de insulină, pot să apară lipodistrofie și amiloidoză cutanată, care pot întârzia absorbția insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care utilizează terapie care conține insulină, inclusiv Suliqua, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

Frecvența cardiacă

La administrarea de agoniști ai receptorilor pentru GLP1, a fost raportată creșterea frecvenței cardiace, iar în unele studii cu lixisenatidă, a fost observată, de asemenea, o creștere tranzitorie a acesteia. În niciunul dintre studiile de fază 3 efectuate cu Suliqua nu s-a observat creșterea valorii medii a frecvenței cardiace.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Dacă pacientului i se administrează mai mult Suliqua decât este necesar, pot apărea hipoglicemie și reacții adverse gastro-intestinale.

Episoadele ușoare de hipoglicemie pot fi tratate, de obicei, prin administrarea orală de glucide. Pot fi necesare ajustări ale dozei medicamentului, regimului alimentar sau activității fizice.

Episoadele mai severe de hipoglicemie, însoțită de comă, convulsii sau tulburări neurologice pot fi tratate prin administrare de glucagon intramuscular/subcutanat sau de soluție concentrată de glucoză administrată intravenos. Pot fi necesare aportul susținut de glucide și menținerea sub observație a pacientului, deoarece hipoglicemia poate să reapară după o ameliorare clinică aparentă.

În caz de reacții adverse gastro-intestinale, trebuie inițiat tratamentul de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, insuline și analogi injectabili, cu acțiune de lungă durată, codul ATC: A10AE54

Mecanism de acțiune

Suliqua este o combinație de două substanțe active cu mecanisme de acțiune complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic: insulină glargin, un analog de insulină bazală (care acționează, în principal, asupra glicemiei în condiții de repaus alimentar) și lixisenatidă, un agonist al receptorilor GLP-1 (care acționează, în principal, asupra glicemiei post-prandiale).

Insulina glargin

Acțiunea principală a insulinei, inclusiv a insulinei glargin, este reglarea metabolismului glucozei. Insulina și analogii acesteia scad glicemia prin stimularea captării periferice a glucozei, în special de către mușchii scheletici și țesutul adipos, și prin inhibarea producției hepatice de glucoză. Insulina inhibă lipoliza și proteoliza și crește sinteza de proteine.

Lixisenatida

Lixisenatida este un agonist al receptorului pentru GLP-1. Receptorul GLP-1 este ținta GLP-1 nativ, un hormon endogen din clasa incretinelor, care potențează secreția de insulină dependentă de glucoză din celulele beta-pancreatice și inhibă glucagonul din celulele alfa pancreatice.

Lixisenatida stimulează secreția de insulină atunci când glicemia este crescută, dar nu și în cazul normoglicemiei, ceea ce limitează riscul de hipoglicemie. În paralel, secreția de glucagon este suprimată. În cazul apariției hipoglicemiei, mecanismul de compensare prin secreția de glucagon este

păstrat. O injecție post-prandială de lixisenatidă încetinește, de asemenea, golirea gastrică, scăzând astfel viteza cu care glucoza derivată din alimentele ingerate este absorbită și apare în circulație.

Efecte farmacodinamice

Suliqua

Combinatia dintre insulina glargin și lixisenatidă nu are nicio influență asupra farmacodinamicii insulinei glargin. Influența combinației dintre insulina glargin și lixisenatidă asupra farmacodinamicii lixisenatidei nu a fost investigată în studiile de fază 1.

Concordant cu un profil concentrație/timp relativ constant al insulinei glargin în decursul a 24 ore, fără o valoare maximă accentuată atunci când s-a administrat în monoterapie, profilul vitează de utilizare a glucozei/timp a fost similar atunci când s-a administrat în cadrul combinației insulina glargin/lixisenatidă.

Evoluția în timp a acțiunii insulinelor, inclusiv a Suliqua, poate varia interindividual și intraindividual.

Insulina glargin

În studiile clinice efectuate cu insulina glargin (100 unități/ml), efectul de scădere a glicemiei în concentrații molare (adică atunci când se administrează în aceleași doze) al insulinei glargin administrată intravenos este aproximativ același cu cel al insulinei umane.

Lixisenatidă

Într-un studiu placebo-controlat, cu durata de 28 zile, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea a 5 până la 20 μg de lixisenatidă a dus la scăderi semnificative statistic ale glicemiei postprandiale după micul dejun, prânz și cină.

Golirea gastrică

După o masă test standardizată, marcată radioactiv, în studiul menționat mai sus, s-a confirmat faptul că lixisenatida încetinește golirea gastrică, scăzând astfel viteza de absorbție a glucozei postprandial. Efectul de încetinire a golirii gastrice s-a menținut la sfârșitul studiului.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Suliqua asupra controlului glicemic au fost evaluate în trei studii clinice randomizate, efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2:

- Tratament adăugat celui cu metformină (la pacienți fără tratament anterior cu insulină)
- Schimbare a tratamentului de la insulina bazală
- Schimbare a tratamentului de la un agonist al receptorului pentru GLP-1.

În fiecare dintre studiile clinice controlate activ, tratamentul cu Suliqua a determinat îmbunătățiri clinice și semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei A1c (HbA1c).

Atingerea unor valori mai mici ale HbA1c și obținerea unei scăderi mai mari a valorilor HbA1c nu a crescut frecvența hipoglicemiei în cazul tratamentului combinat, față de insulina glargin administrată în monoterapie (vezi pct. 4.8).

În studiul cu tratament adăugat celui cu metformină, tratamentul a fost inițiat cu 10 trepte de dozare (insulina glargin 10 unități și lixisenatidă 5 μg). În studiul clinic de schimbare a tratamentului de la insulina bazală, doza inițială a fost de 20 trepte de dozare (insulina glargin 20 unități și lixisenatidă 10 μg) sau 30 trepte de dozare (insulina glargin 30 unități și lixisenatidă 10 μg), vezi pct. 4.2, în funcție de doza anterioară de insulină. În ambele studii, doza a fost ajustată o dată pe săptămână, pe baza valorilor glicemiei măsurate de către pacient în condiții de repaus alimentar.

Tratament adăugat celui cu metformină (la pacienți fără tratament anterior cu insulină)

Studiu clinic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat cu tratament anti-diabetic oral (ADO)

Într-un studiu controlat activ, cu durata de 30 săptămâni, deschis, efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Suliqua comparativ cu componentele administrate individual, insulina glargin

(100 unități/ml) și lixisenatida (20 μg), au fost randomizați în total 1170 pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2, tratați cu metformină în monoterapie sau cu metformină și cu un al doilea tratament ADO, care poate fi o sulfoniluree, o glinidă, un SGLT-2 sau un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) și care nu au fost controlați în mod adecvat cu acest tratament (intervalul valorilor HbA1c între 7,5% și 10% pentru pacienții tratați anterior cu metformină în monoterapie și între 7% și 9% pentru pacienții tratați anterior cu metformină și un al doilea tratament antidiabetic oral), au intrat într-o perioadă de înrolare, cu durata de 4 săptămâni. În timpul acestei perioade de înrolare, tratamentul cu metformină a fost optimizat și administrarea oricărui alt ADO a fost întreruptă. La sfârșitul perioadei de înrolare, pacienții care au continuat să fie inadecvat controlați (valori ale HbA1c între 7% și 10%) au fost randomizați pentru tratamentul fie cu Suliqa, fie cu insulină glargin sau lixisenatidă. Din 1479 pacienți incluși în perioada de înrolare, au fost randomizați 1170. Motivele principale pentru care nu au intrat în faza de randomizare au fost o valoare a glicemiei în condiții de repaus alimentar >13,9 mmol/l și o valoare a HbA1c <7% sau >10% la sfârșitul perioadei de înrolare.

Populația cu diabet zaharat de tip 2 randomizată a prezentat următoarele caracteristici: vârsta medie a fost de 58,4 ani, cu majoritatea (57,1%) având vârsta cuprinsă între 50 și 64 ani, iar 50,6 procente au fost bărbați. Valoarea medie a indicelui de masă corporală (IMC) la momentul inițial a fost de 31,7 kg/m², cu 63,4% din pacienți având IMC ≥30 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat a fost de aproximativ 9 ani. Metformina a fost o terapie de fond obligatorie și 58% din pacienți au fost tratați cu un al doilea ADO la screening, acesta fiind o sulfoniluree în cazul a 54% din pacienți.

În săptămâna 30, Suliqa a determinat îmbunătățiri semnificative statistice ale valorilor HbA1c (valoarea p <0,0001), comparativ cu componentele administrate în monoterapie. Într-o analiză prespecificată a acestui criteriu final principal de evaluare, diferențele observate au fost concordante în ceea ce privește valorile la momentul inițial ale HbA1c (<8% sau ≥8%) sau ADO utilizat la momentul inițial (metformină în monoterapie sau metformină plus un al doilea ADO).

Vezi tabelul și figura de mai jos pentru celelalte criterii de evaluare ale studiului.

Tabelul 3: Rezultate la săptămâna 30 – studiu clinic cu tratament adăugat celui cu metformină (populație în intenție de tratament modificată – ITTm)

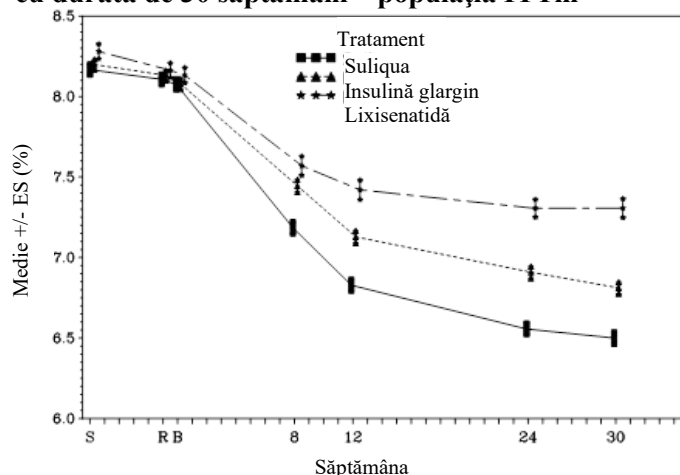
	Suliqa	Insulină glargin	Lixisenatidă
Număr de subiecți (ITTm)	468	466	233
HbA1c (%)			
La momentul inițial (medie; după perioada de înrolare)	8,1	8,1	8,1
Sfârșitul studiului (medie)	6,5	6,8	7,3
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-1,6	-1,3	-0,9
Diferența față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)		-0,3 [-0,4, -0,2] (<0,0001)	
Diferența față de lixisenatidă [interval de încredere 95%] (valoarea p)			-0,8 [-0,9, -0,7] (<0,0001)
Număr de pacienți (%) care ating valori ale HbA1c <7% în săptămâna 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)			
La momentul inițial (medie)	9,88	9,75	9,79

	Suliqua	Insulină glargin	Lixisenatidă
Sfârșitul studiului (medie)	6,32	6,53	8,27
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-3,46	-3,27	-1,50
Diferența față de insulina glargin prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%] (valoarea p)		-0,19 [-0,420 până la 0,038] (0,1017)	
Diferența față de lixisenatidă prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%] (valoarea p)			-1,96 [-2,246 până la -1,682] ($<0,0001$)
Glicemia post-prandială (GPP) (mmol/l)** la 2 ore			
La momentul inițial (medie)	15,19	14,61	14,72
Sfârșitul studiului (medie)	9,15	11,35	9,99
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate	-5,68	-3,31	-4,58
Diferența față de insulina glargin prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%]		-2,38 (-2,79 până la -1,96)	
Diferența față de lixisenatidă prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%]			-1,10 (-1,63 până la -0,57)
Greutate corporală medie (kg)			
La momentul inițial (medie)	89,4	89,8	90,8
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-0,3	1,1	-2,3
Comparație față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)		-1,4 [-1,9 până la -0,9] ($<0,0001$)	
Comparație față de lixisenatidă [interval de încredere 95%]*			2,01 [1,4 până la 2,6]
Număr (%) de pacienți care ating valori ale HbA1c $<7\%$ fără creștere în greutate la săptămâna 30	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Diferența între proporții față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)		18,1 [12,2 până la 24,0] ($<0,0001$)	
Diferența între proporții față de lixisenatidă [interval de încredere 95%]*			15,2 [8,1 până la 22,4]
Doza zilnică de insulină glargin			
Doza de insulină la săptămâna 30 prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	39,8	40,5	NA

*Nu a fost inclus în procedura de testare regresivă pre-specificată

**GPP la 2 ore minus valoarea glicemiei preprandiale

Figura 1: Valoarea medie a HbA1c (%) per vizită din timpul perioadei de tratament randomizat cu durata de 30 săptămâni – populația ITTm



La pacienții din grupul cu Suliqua, s-a raportat o scădere semnificativ statistic mai mare a glicemiei medii auto-monitorizate la profilul în 7 puncte, de la momentul inițial la săptămâna 30 (-3,35 mmol/l), comparativ cu pacienții din grupul cu insulină glargin (-2,66 mmol/l; diferența de -0,69 mmol/l) și pacienții din grupul cu lixisenatidă (-1,95 mmol/l; diferența de -1,40 mmol/l) ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații). În toate momentele profilului, valorile medii ale glicemiei în săptămâna 30 au fost mai mici în grupul cu Suliqua, decât în grupul cu insulină glargin și în grupul cu lixisenatidă, cu o singură excepție în ceea ce privește valoarea glicemiei înainte de micul dejun, care a fost similară între grupul cu Suliqua și grupul cu insulină glargin.

Schimbarea tratamentului de la insulină bazală

Studiu clinic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlați cu insulină bazală

Un total de 736 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu randomizat, cu durata de 30 săptămâni, controlat activ, deschis, cu 2 brațe de tratament, pe grupuri paralele, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța Suliqua comparativ cu insulina glargin (100 unități/ml).

Pacienții evaluați aveau diabet zaharat de tip 2 și fuseseră tratați cu insulină bazală timp de cel puțin 6 luni, administrându-li-se o doză zilnică stabilă cuprinsă între 15 și 40 U, în monoterapie sau în asocieră cu 1 sau 2 ADO (metformină sau o sulfoniluree sau o glinidă sau un inhibitor al SGLT-2 sau un inhibitor al DPP-4), aveau o glicemie în condiții de repaus alimentar mai mică de sau egală cu 10,0 mmol/l sau 11,1 mmol/l, în funcție de tratamentul antidiabetic anterior.

După screening, pacienții eligibili ($n=1018$) au fost incluși în perioada de înrolare cu durata de 6 săptămâni, în care pacienții au rămas cu tratamentul cu insulină glargin sau au trecut la tratamentul cu insulină glargin, în cazul în care utilizau o altă insulină bazală, și li s-a ajustat/stabilizat doza de insulină în timp ce au continuat administrarea de metformină (dacă utilizau anterior). A fost întreruptă administrarea oricărui alt ADO.

La sfârșitul perioadei de înrolare, pacienții cu valori ale HbA1c între 7% și 10%, glicemia în condiții de repaus alimentar $\leq 7,77$ mmol/l și doza zilnică de insulină glargin cuprinsă între 20 și 50 unități au fost randomizați pentru administrarea fie de Suliqua ($n=367$), fie de insulină glargin ($n=369$).

Acest grup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a avut următoarele caracteristici: vârsta medie a fost de 60,0 ani, cu majoritatea (56,3%) având vârsta cuprinsă între 50 și 64 ani, iar 53,3 procente au fost femei. Valoarea medie a IMC la momentul inițial a fost de 31,1 kg/m², cu 57,3% din pacienți având IMC ≥ 30 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat a fost de aproximativ 12 ani, iar durata medie a tratamentului anterior cu insulină bazală a fost de aproximativ 3 ani. La screening, 64,4% din pacienți erau tratați cu insulină glargin ca insulină bazală și 95,0% erau tratați cu cel puțin un ADO asociat. În săptămâna 30, Suliqua a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic a valorilor HbA1c (valoarea $p < 0,0001$), comparativ cu insulina glargin.

Vezi tabelul și figura de mai jos pentru celelalte criterii de evaluare ale studiului.

Tabelul 4: Rezultate în săptămâna 30 – Studiu în diabetul zaharat de tip 2 necontrolat cu insulină bazală, populația ITTm

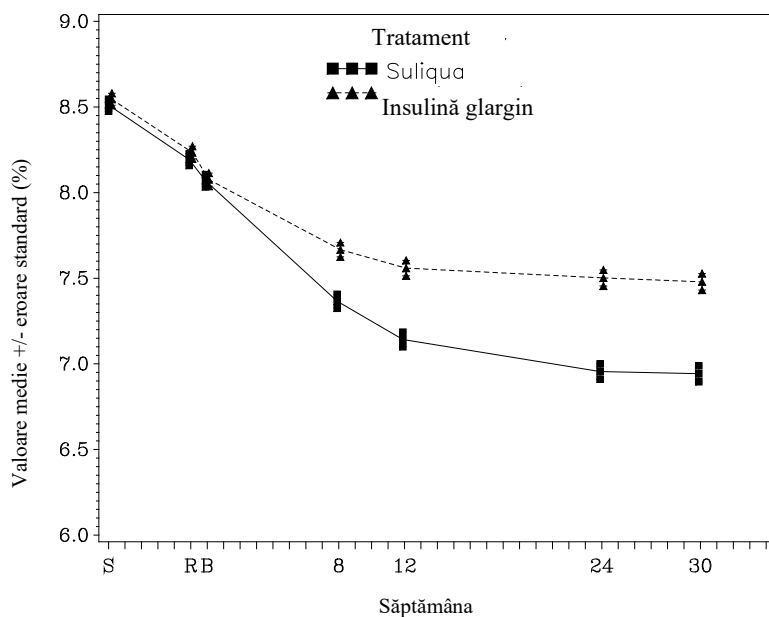
	Suliqua	Insulină glargin
Număr de subiecți (ITTm)	366	365
Valoarea HbA1c (%)		
La momentul inițial (medie; după perioada de înrolare)	8,1	8,1
Sfârșitul tratamentului (medie)	6,9	7,5
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-1,1	-0,6
Diferența față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)	-0,5 [-0,6, -0,4] ($<0,0001$)	
Pacienți [n (%)] care ating valori ale HbA1c $<7\%$ în săptămâna 30*	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)		
La momentul inițial (medie)	7,33	7,32
Sfârșitul studiului (medie)	6,78	6,69
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-0,35	-0,46
Diferența față de insulina glargin prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%]	0,11 (-0,21 până la 0,43)	
Glicemia post-prandială (GPP) (mmol/l)** la 2 ore		
La momentul inițial (medie)	14,85	14,97
Sfârșitul studiului (medie)	9,91	13,41
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-4,72	-1,39
Diferența față de insulina glargin prin metoda celor mai mici pătrate (medie) [interval de încredere 95%]	-3,33 (-3,89 până la -2,77)	
Greutate corporală medie (kg)		
La momentul inițial (medie)	87,8	87,1
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-0,7	0,7
Comparație față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)	-1,4 [-1,8 până la -0,9] ($<0,0001$)	
Număr (%) de pacienți care ating valori ale HbA1c $<7\%$ fără creștere în greutate la săptămâna 30	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Diferența între proporții față de insulina glargin [interval de încredere 95%] (valoarea p)	20,8 [15,0 până la 26,7] ($<0,0001$)	

	Suliqua	Insulină glargin
Doza zilnică de insulină glargin		
La momentul inițial (medie)	35,0	35,2
Criteriul final principal de evaluare (medie)	46,7	46,7
Modificarea dozei de insulină în săptămâna 30 prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	10,6	10,9

* Nu a fost inclus în procedura de testare regresivă pre-specificată

** GPP la 2 ore minus valoarea glicemiei preprandială

Figura 2: Valoarea medie a HbA1c (%) per vizită din timpul perioadei de tratament randomizat cu durata de 30 săptămâni – populația ITTm



Schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor pentru GLP-1

Studiu clinic la pacienții cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlat cu un agonist al receptorilor pentru GLP-1

Eficacitatea și siguranța Suliqua, comparativ cu menținerea tratamentului anterior inițierii studiului cu un agonist al receptorilor pentru GLP-1 au fost investigate într-un studiu clinic deschis, randomizat, cu durata de 26 săptămâni. Studiul a inclus 514 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlat inadecvat (valori ale HbA1c cuprinse între 7% și 9%, inclusiv aceste valori) în timp ce erau tratați cu liraglutid sau exenatidă timp de cel puțin 4 luni sau cu dulaglutidă, albiglutidă sau exenatidă formulări cu eliberare prelungită timp de cel puțin 6 luni, toate administrate în doza maximă tolerată, și cu metformină în monoterapie sau în asocieră cu pioglitazonă, un inhibitor al SGLT-2 sau cu ambele. Pacienții eligibili au fost randomizați fie să li se administreze Suliqua, fie să continue agonistul receptorilor pentru GLP-1 administrat anterior, ambele adăugate la tratamentul anterior cu un antidiabetic oral.

La screening, 59,7% dintre subiecți au fost tratați cu un agonist al receptorilor pentru GLP-1, administrat o dată sau de două ori pe zi, iar 40,3% au fost tratați cu un agonist al receptorilor pentru GLP-1 administrat o dată pe zi. La screening, la 6,6% dintre subiecți s-a administrat pioglitazonă, iar la 10,1% un inhibitor al SGLT-2 în asocieră cu metformină. Populația din studiu a avut următoarele caracteristici: vârsta medie a fost de 59,6 ani, 52,5% dintre subiecți fiind bărbați. Durata medie a diabetului a fost de 11 ani, durata medie a tratamentului anterior cu un agonist al receptorilor pentru GLP-1 a fost de 1,9 ani, valoare medie a IMC a fost de aproximativ 32,9 Kg/m², valoarea medie a RFGe a fost de 87,3 ml/minut și 1,73 m², iar 90,7% dintre pacienți au avut o RFGe ≥60 ml/minut.

La săptămâna 26, Suliqa a oferit o îmbunătățire semnificativă statistic a HbA1c ($p < 0,0001$). O analiză prespecificată de subtipul de agonist al receptorilor pentru GLP-1 (formulări cu administrare o dată/de două ori pe zi sau săptămânală) utilizat la screening a arătat că modificarea valorilor HbA1c la săptămâna 26 a fost similară pentru fiecare subgrup și concordată cu analiza primară pentru populația totală. Doza zilnică medie de Suliqa în săptămâna 26 a fost de 43,5 trepte de dozare.

A se vedea tabelul și figura de mai jos pentru celelalte criterii finale de evaluare din studiu.

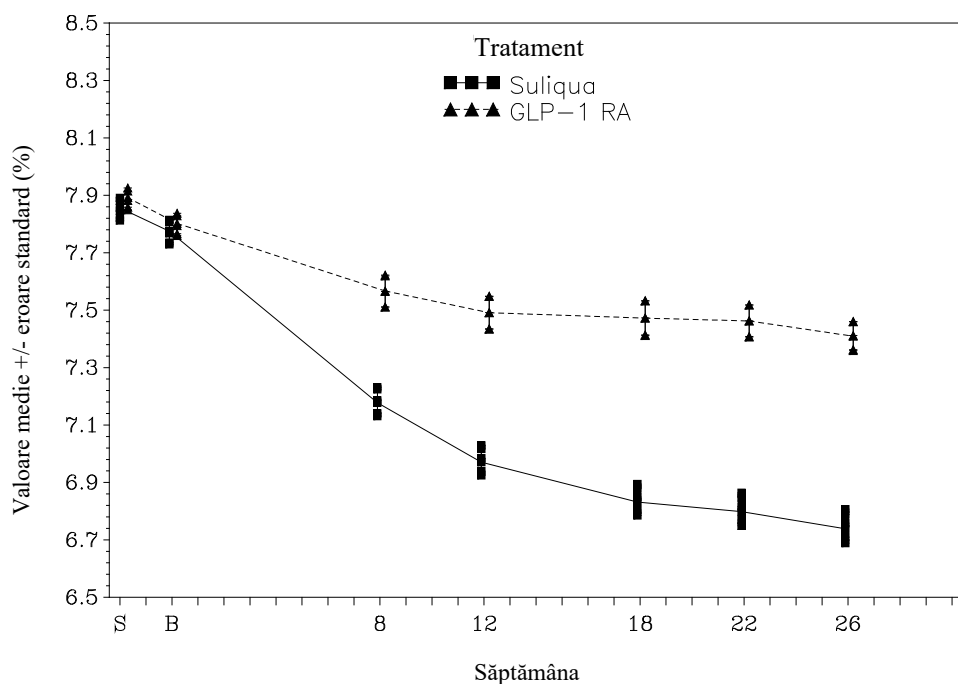
Tabelul 5: Rezultate la săptămâna 26 – Studiu asupra diabetului de tip 2 necontrolat cu un agonist al receptorilor de GLP-1, populația ITTm

	Suliqa	Agonist al receptorilor pentru GLP-1*
Număr de subiecți (ITTm)	252	253
HbA1c (%)		
La momentul inițial (medie; după perioada de înrolare)	7,8	7,8
Sfârșitul tratamentului (medie)	6,7	7,4
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-1,0	-0,4
Diferența față de agonistul receptorilor pentru GLP-1 [interval de încredere 95%] (valoarea p)	-0,6 [-0,8, -0,5] ($< 0,0001$)	
Pacienți [n (%)] care au atins valori ale HbA1c $< 7\%$ la săptămâna 26	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Diferența între proporții (interval de încredere 95%) față de agonistul receptorilor pentru GLP-1 Valoarea p	36,1% (între 28,1% și 44%) $< 0,0001$	
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)		
La momentul inițial (medie)	9,06	9,45
La sfârșitul studiului (medie)	6,86	8,66
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-2,28	-0,60
Diferența față de agonistul receptorilor pentru GLP-1 [interval de încredere 95%] (valoarea p)	-1,67 (între -2,00 și -1,34) ($< 0,0001$)	
Glicemia post-prandială (GPP) (mmol/l)** la 2 ore		
La momentul inițial (medie)	13,60	13,78
La sfârșitul studiului (medie)	9,68	12,59
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	-4,0	-1,11
Diferența prin metoda celor mai mici pătrate față de agonistul receptorilor pentru GLP-1 (medie) [interval de încredere 95%] (valoare p)	-2,9 (între -3,42 și -2,28) ($< 0,0001$)	
Greutate corporală medie (kg)		
La momentul inițial (medie)	93,01	95,49
Modificare față de momentul inițial prin metoda celor mai mici pătrate (medie)	1,89	-1,14
Comparație față de agonistul receptorilor pentru GLP-1 [interval de încredere 95%] (valoare p)	-3,03 (între 2,417 și 3,643) ($< 0,0001$)	

* Liraglutidă, exenatidă cu administrare de două ori pe zi sau formulare cu eliberare prelungită, dulaglutidă sau albiglutidă

** GPP minus valoarea glicemiei la 2 ore preprandial

Figura 3: Valoarea medie a HbA1c (%) per vizită din timpul perioadei de tratament randomizat cu durata de 16 săptămâni – populație ITTm



Administrarea concomitentă a Suliqua cu inhibitori ai SGLT-2 (iSGLT2)

Administrarea concomitentă a Suliqua cu iSGLT2 este susținută prin analize pe subgrupe din trei studii clinice de fază 3, randomizate [119 pacienți tratați cu combinația în doză fixă (FRC – *fixed ratio combination*) de insulină glargin/lixisenatidă, tratați și cu iSGLT2).

Un studiu efectuat în Europa și America de Nord a inclus date provenite de la 26 pacienți (10,1%) tratați cu FRC de insulină glargin/lixisenatidă, metformină și un iSGLT2. Alte două studii de fază 3 din programul de dezvoltare dedicat, din Japonia, efectuat la pacienți la care nu s-a obținut un control glicemic suficient cu antidiabetice orale, a oferit date pentru 59 pacienți (22,7%) și, respectiv, 34 pacienți (21,1%) tratați concomitent cu iSGLT2 și FRC de insulină glargin/lixisenatidă.

Datele din aceste 3 studii au demonstrat că inițierea Suliqua la pacienții controlați neadecvat cu un tratament care include iSGLT2 determină o îmbunătățire a modificărilor valorilor HbA1c față de comparatori (insulină glargin, lixisenatidă, liraglutidă, exenatidă cu administrare de două ori pe zi sau formulare cu eliberare prelungită, dulaglutidă sau albiglutidă). Nu a existat o creștere a riscului de hipoglicemie și nici diferențe relevante în ceea ce privește profilul global de siguranță la utilizatorii de iSGLT2, comparativ cu cei care nu au utilizat.

Studii cu obiective cardiovasculare

Siguranța cardiovasculară a insulinei glargin și a lixisenatidei au fost stabilite în studiile clinice ORIGIN și, respectiv, ELIXA. Nu a fost efectuat niciun studiu cu Suliqua dedicat evaluării obiectivelor cardiovasculare.

Insulina glargin

Studiul *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* (adică ORIGIN) a fost un studiu deschis, randomizat, efectuat la 12537 pacienți, care a comparat insulina glargin 100 unități cu tratamentul standard în privința timpului până la prima apariție a unui eveniment advers cardiovascular major (EACM). EACM a fost definit ca fiind compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral neletal. Durata mediană a

perioadei de urmărire din studiu a fost de 6,2 ani. Incidența EACM a fost similară între insulina glargin 100 unități și tratamentul standard în studiul ORIGIN [risc relativ (ÎI 95%) pentru EACM; 1,02 (0,94, 1,11)].

Lixisenatidă

Studiul ELIXA a fost un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multinațional, care a evaluat obiective CV în timpul tratamentului cu lixisenatidă la pacienți (n=6068) cu diabet zaharat de tip 2, după un sindrom coronarian acut recent. Criteriul final principal compus de evaluare a eficacității a fost timpul până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: deces de cauză CV, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Durata mediană a perioadei de urmărire din studiu a fost de 25,8 luni în grupul cu lixisenatidă și, respectiv, de 25,7 luni în grupul cu placebo.

Incidența criteriului final principal a fost similară în grupurile cu lixisenatidă (13,4%) și placebo (13,2%): riscul relativ (RR) pentru lixisenatidă, față de placebo, a fost de 1,017, cu un interval de încredere (ÎI) 95% asociat, bidirecțional, cuprins între 0,886 și 1,168.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Suliqa la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Raportul insulină glargin/lixisenatidă nu are o influență relevantă asupra farmacocineticii insulinei glargin și lixisenatidei din Suliqa.

După administrarea subcutanată a combinației în doză fixă de insulină glargin/lixisenatidă la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, insulina glargin nu a prezentat o concentrație plasmatică maximă pronunțată. Expunerea la insulina glargin după administrarea combinației în doză fixă de insulină glargin/lixisenatidă a fost de 86-88%, comparativ cu administrarea de injecții separate, simultan, de insulină glargin și lixisenatidă. Această diferență nu este considerată relevantă clinic.

După administrarea subcutanată a combinației în doză fixă de insulină glargin/lixisenatidă la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, valoarea mediană a t_{max} al lixisenatidei a fost cuprinsă în intervalul 2,5 ore până la 3 ore. Valorile ASC au fost comparabile, în timp ce a existat o scădere mică a valorii C_{max} a lixisenatidei de 22-34%, comparativ cu administrarea separată, simultană, de insulină glargin și lixisenatidă, care este puțin probabil să fie semnificativă clinic.

Nu există diferențe relevante clinic în ceea ce privește viteza de absorbție atunci când lixisenatida în monoterapie s-a administrat subcutanat la nivel abdominal, deltoidian sau al coapsei.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție a insulinei glargin după administrare subcutanată a combinației în doză fixă de insulină glargin/lixisenatidă (V_{ss}/F) este de aproximativ 1700 l.

Lixisenatida se leagă în proporție scăzută de proteinele umane (55%). Volumul aparent de distribuție a lixisenatidei după administrare subcutanată a combinației în doză fixă de insulină glargin/lixisenatidă (V_z/F) este de aproximativ 100 l.

Metabolizare

Un studiu asupra metabolizării efectuat la pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină glargin în monoterapie indică faptul că insulina glargin este metabolizată rapid la capătul carboxi-terminal al lanțului Beta, cu formarea a doi metaboliți activi, M1 (21A-Gli-insulină) și M2 (21A-Gli-dez-30B-Thr-insulină). În plasmă, principalul compus circulant este metabolitul M1. Rezultatele de farmacocinetică și farmacodinamică arată că efectul injectării subcutanate a insulinei glargin se bazează, în principal, pe expunerea la M1.

Întrucât este un peptid, lixisenatida este eliminată prin filtrare glomerulară, urmată de resorbție tubulară și de degradare metabolică ulterioară, ceea ce duce la formarea de peptide de dimensiuni mai mici și de aminoacizi, care sunt reintroduși în metabolismul proteic.

Eliminare

După o singură administrare subcutanată a combinației de insulină glargin/lixisenatidă, clearance-ul mediu aparent (Cl/F) al insulinei glargin a fost de aproximativ 120 l/oră.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, după administrarea subcutanată a mai multor doze de lixisenatidă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal a fost de aproximativ 3 ore, iar clearance-ul mediu aparent (Cl/F) de aproximativ 35 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60-90 ml/minut, calculat cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault), moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei de 15-30 ml/minut), valorile ASC pentru lixisenatidă au crescut cu 46%, 51% și, respectiv, cu 87%.

Insulina glargin nu a fost investigată la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat din cauza metabolizării reduse a insulinei.

Insuficiență hepatică

Deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală, nu s-a efectuat niciun studiu de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică acută sau cronică. Nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

Insulina glargin nu a fost investigată la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat din cauza capacității reduse de gluconeogeneză și a metabolizării reduse a insulinei.

Vârsta, rasa, sexul și greutatea corporală

Insulina glargin

Nu a fost evaluat efectul vârstei, rasei și sexului asupra farmacocineticii insulinei glargin. În studiile clinice controlate, efectuate cu insulină glargin (100 unități/ml) la adulți, analize pe subgrupe bazate pe vârstă, rasă și sex nu au evidențiat diferențe privind siguranța și eficacitatea.

Lixisenatida

Vârsta nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei. Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți vârstnici fără diabet zaharat, administrarea a 20 μg lixisenatidă a determinat o creștere medie a ASC a lixisenatidei cu 29% la persoanele vârstnice (11 subiecți cu vârstă cuprinsă între 65 și 74 ani și 7 subiecți cu vârsta de 75 ani și peste), comparativ cu 18 subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani, probabil legată de reducerea funcției renale în cadrul grupei cu vârstă mai mare.

Originea etnică nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei, pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică efectuate la subiecți caucazieni, japonezi și chinezi.

Sexul nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii lixisenatidei.

Greutatea corporală nu are niciun efect relevant clinic asupra ASC a lixisenatidei.

Imunogenitate

În prezența anticorpilor anti-lixisenatidă, expunerea la lixisenatidă și variabilitatea expunerii sunt pronunțat crescute, indiferent de mărimea dozei.

Copii și adolescenți

Nu a fost efectuat niciun studiu cu Suliqua la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale cu combinația în doză fixă de insulină glargin și lixisenatidă, pentru a evalua toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea, genotoxicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Insulina glargin

Datele non-clinice pentru insulina glargin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Lixisenatidă

În studii pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată, cu durata de 2 ani, a fost observată apariția tumorilor tiroidiene cu celule C, non-letale, la șobolan și la șoarece și se consideră a fi provocate printr-un mecanism non-genotoxic mediat de către receptorii GLP-1, la care rozătoarele sunt în mod special sensibile. Hiperplazia celulelor C și adenomul au fost observate la șobolan pentru toate dozele și nu a putut fi stabilită o doză la care nu se observă reacții adverse (NOAEL). La șoarece, aceste efecte au apărut la un raport al expunerii mai mare de 9,3 ori, atunci când se compară cu expunerea la om pentru doza terapeutică. La șoarece, nu a fost observat carcinom cu celule C, iar la șobolan, carcinomul cu celule C a apărut pentru o valoare a raportului dintre expunerea la șobolan și expunerea la om pentru doza terapeutică de aproximativ 900 ori.

În studiul pentru determinarea carcinogenității după administrare subcutanată la șoarece, cu durata de 2 ani, au fost observate 3 cazuri de adenocarcinom la nivelul endometrului în grupul cu doza medie, cu o creștere semnificativă statistic, care corespunde unui raport al expunerii de 97 ori. Nu a fost demonstrat niciun efect legat de tratament.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra fertilității la masculul și la femela de șobolan. La câinele tratat cu lixisenatidă, au fost observate leziuni reversibile testiculare și epididimale. La bărbatul sănătos, nu a fost observat niciun efect corespunzător asupra spermatogenezei.

În studii privind dezvoltarea embrio-fetală, la șobolan pentru toate dozele de lixisenatidă (raportul expunerii comparativ cu expunerea la om de 5 ori mai mare) și la iepure pentru dozele mari (raportul expunerii comparativ cu expunerea la om de 32 ori mai mare), au fost observate malformații, întârzierea creșterii, întârzierea osificării și efecte asupra scheletului. La ambele specii, a existat o ușoară toxicitate la mamă, care a constatat în scăderea consumului de alimente și reducerea greutatei corporale. Creșterea neonatală a fost redusă la masculii de șobolan expuși la doze mari de lixisenatidă în timpul ultimei perioade de gestație și al alăptării, cu observarea unei mortalități ușor crescute a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol 85%
Metionină
Metacrezol
Clorură de zinc
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de prima utilizare

3 ani

După prima utilizare

28 zile.

După prima utilizare: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider. A nu se congela. A nu se păstra cu acul atașat.

A se păstra stiloul injector (pen-ul) la distanță de căldură directă sau lumină directă. Capacul stiloului injector (pen-ului) trebuie pus înapoi pe stilou după fiecare injecție, pentru a-l proteja de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela și a nu se pune lângă pereții congelatorului sau pachetul cu lichid de congelare din lada frigorifică.

A se ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș din sticlă incoloră de tip I, prevăzut cu piston negru (din cauciuc bromobutilic) și capac fără filet (din aluminiu), sertizat cu o garnitură laminată (din cauciuc bromobutilic pe partea dinspre medicament și din poliizopren spre exterior), care conține 3 ml soluție. Fiecare cartuș este fixat într-un stilou injector (pen) jetabil.

Sunt disponibile cutii cu 3, 5 și 10 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de prima utilizare, stiloul injector (pen-ul) trebuie scos de la frigider și păstrat la temperaturi sub 25°C, timp de 1 până la 2 ore.

A se inspecta cartușul înainte de utilizare. Trebuie utilizat numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistență asemănătoare apei.

Suliqua nu trebuie amestecat cu nicio altă insulină și nu trebuie diluat. Amestecarea sau diluarea îi pot modifica timpul/profilul de acțiune, iar amestecarea poate determina precipitare.

Înainte de fiecare utilizare, trebuie atașat întotdeauna un ac nou. Acele nu trebuie reutilizate. Pacientul trebuie să elimine acul după fiecare injecție. Acele nu sunt incluse în ambalaj.

În cazul în care acele se blochează, pacientul trebuie să urmeze instrucțiunile descrise în „Instrucțiuni de utilizare”, care însoțesc prospectul din ambalaj.

Stilourile injectoare (pen-urile) goale nu trebuie niciodată reutilizate și trebuie aruncate în mod adecvat.

Pentru a preveni eventuala transmitere de boli, fiecare stilou injector (pen) trebuie utilizat numai de către un singur pacient.

Eticheta trebuie întotdeauna verificată înainte de fiecare injecție, pentru a evita erorile de medicație între Suliqua și alte medicamente anti-diabetice injectabile, inclusiv între cele 2 stilouri injectoare (pen-uri) diferite de Suliqua (vezi pct. 4.4).

Înainte de a utiliza Suliqua, trebuie citite cu atenție instrucțiunile de utilizare incluse în prospectul din ambalaj.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1157/001
EU/1/16/1157/002
EU/1/16/1157/003
EU/1/16/1157/004
EU/1/16/1157/005
EU/1/16/1157/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 ianuarie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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