

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ablymico 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna, izotonična otopina, gotovo bez vidljivih čestica; pH = 8,15.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Ablymico je indiciran kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase (ITM) od:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (pretilost), ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglukemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu.

Liječenje lijekom Ablymico potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5 % svoje početne tjelesne težine.

Adolescenti (> 12 godina)

Ablymico se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s:

- pretilošću (ITM odgovara vrijednosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima)* i
- tjelesnom težinom iznad 60 kg.

Liječenje lijekom Ablymico potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4 % svog ITM-a ili z-vrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom.

*granične vrijednosti ITM-a za pretilost prema međunarodnoj radnoj skupini za pretilost (engl. *international obesity task force*, IOTF) prema spolu u dobi od 12 – 18 godina (vidjeti tablicu 1), u skladu s dizajnom ispitivanja 4180, vidjeti dio 5.1.

Tablica 1 Granične vrijednosti ITM-a prema IOTF-u za pretilost prema spolu u dobi od 12 – 18 godina

Dob (godine)	ITM odgovara vrijednosti 30 kg/m ² u odraslih prema 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

Djeca (6 do < 12 godina)

Ablymico je indiciran kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u djece u dobi od 6 do < 12 godina s:

- pretilošću (ITM $\geq$ 95. percentila)* i
- tjelesnom težinom $\geq$ 45 kg.

Liječenje lijekom Ablymico potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4 % svog ITM-a ili z-vrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom.

* granične vrijednosti ITM-a za pretilost prema Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) ($\geq$ 95. percentila) prema spolu u dobi od 6 do < 12 godina (vidjeti tablicu 2), u skladu s dizajnom ispitivanja 4392, vidjeti dio 5.1.

Tablica 2 Granične vrijednosti ITM-a (tjelesna težina u kg/visina u m²) za pretilost ($\geq$ 95. percentila) prema spolu za djecu od 6 do < 12 godina.

Dob (godine)	Pretilost ITM $\geq$ 95. percentila	
	Dječaci	Djevojčice
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednotjednim intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka (vidjeti tablicu 3). Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Tablica 3 Raspored postupnog povećavanja doze

	Doza	Tjedni
Postupno povećavanje doze 4 tjedna	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Doza održavanja	3,0 mg	

Adolescenti (≥ 12 godina)

U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih (vidjeti tablicu 3). Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg.

Djeca (6 do < 12 godina)

U djece u dobi od 6 do manje od 12 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih (vidjeti tablicu 3). Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. U djece, liječenje liraglutidom treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju pretilosti u djece.

Propuštena doza

Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2

Ablymico se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1.

Pri započinjanju liječenja lijekom Ablymico potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥ 75 godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min). Primjena lijeka Ablymico ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka Ablymico ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Ablymico u djece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Ablymico je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Ablymico se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Ablymico injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana. Mjesta injiciranja treba stalno mijenjati kako bi se smanjio rizik od naslaga amiloida na mjestu injiciranja (vidjeti dio 4.8).

Za daljnje upute o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

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

Bolesnici sa srčanim zatajenjem

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

Posebne populacije

Sigurnost i djelotvornost liraglutida za kontrolu tjelesne težine nisu ustanovljene u bolesnika:

- u dobi od 75 godina ili više,
- liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine,
- s pretilošću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine,
- s teškim oštećenjem funkcije bubrega,

- s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ne preporučuje se primjena u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Budući da liraglutid nije ispitivan za kontrolu tjelesne težine u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, potrebno ga je primjenjivati s oprezom u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

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

Pankreatitis

Akutni pankreatitis zabilježen je kod primjene agonista receptora GLP-1. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti.

Kolelitijaza i kolecistitis

U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze i kolecistitisa u bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Činjenica da značajan gubitak tjelesne težine može povećati rizik od kolelitijaze i time kolecistitisa samo djelomično objašnjava višu stopu prilikom primjene liraglutida. Kolelitijaza i kolecistitis mogu rezultirati hospitalizacijom i kolecistektomijom. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze i kolecistitisa.

Bolest štitnjače

U kliničkim ispitivanjima šećerne bolesti tipa 2 prijavljeni su štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je struma, osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače. Stoga je potreban oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače.

Srčana frekvencija

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida (vidjeti dio 5.1). Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja.

Dehidracija

Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje funkcije bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u bolesnika liječenih agonistima receptora GLP-1. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje.

Pedijatrijska populacija

U adolescenata (≥ 12 godina) liječenih liraglutidom prijavljene su epizode klinički značajne

hipoglikemije. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima hipoglikemije i odgovarajućim mjerama koje treba poduzeti.

Hiperglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinom

Liraglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Liraglutid je *in vitro* pokazao vrlo nizak potencijal za stupanje u farmakokinetičke interakcije s drugim djelatnim tvarima koje se vežu na citokrom P450 (CYP) i na proteine plazme.

Manja odgoda u pražnjenju želuca uz liraglutid mogla bi utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih oralnih lijekova. Ispitivanja interakcija nisu pokazala klinički značajnu odgodu apsorpcije pa stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

Ispitivanja interakcija provedena su s 1,8 mg liraglutida. Učinak na brzinu pražnjenja želuca bio je jednak kod 1,8 mg liraglutida i kod 3,0 mg liraglutida (paracetamol AUC_{0-300 min}). Nekoliko bolesnika liječenih liraglutidom prijavilo je najmanje jednu epizodu teškog proljeva. Proljev može utjecati na apsorpciju istodobno uzetih oralnih lijekova.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

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

Paracetamol (acetaminofen)

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

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kad se uzima s liraglutidom. C_{max} atorvastatina smanjio se za 38 %, dok je medijan t_{max} bio odgođen sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

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

Digoksin

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

Lizinopril

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

Oralni kontraceptivi

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjati ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti.

Dojenje

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

Plodnost

Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liraglutid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, može se osjetiti omaglica uglavnom u prva tri mjeseca liječenja liraglutidom. Ako se pojavi omaglica treba biti oprezan pri vožnji i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Sigurnost liraglutida procijenjena je u 5 dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja koja su uključivala 5813 odraslih bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću s najmanje jednim komorbiditetom povezanim s težinom. Sveukupno, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja liraglutidom bile su gastrointestinalne nuspojave (67,9 %) (vidjeti dio „Opis izdvojenih nuspojava”).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 4 navode se prijavljene nuspojave u odraslih. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Prijavljene nuspojave u odraslih

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunosnog sustava				Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipoglikemija*	Dehidracija		
Psijijatrijski poremećaji		Nesanica**			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Disgeuzija			
Srčani poremećaji			Tahikardija		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Proljev Konstipacija	Suha usta Dispepsija Gastritis Gastroezofagealna refluksna bolest Bolovi u gornjem dijelu abdomena Flatulencija Podrigivanje Distenzija abdomena	Pankreatitis*** Odgođeno pražnjenje želuca****		Opstrukcija crijeva†
Poremećaji jetre i žuči		Kolelitijaza***	Kolecistitis***		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija		Kožna amiloidoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno zatajenje bubrega Oštećenje funkcije bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu injiciranja Astenija Umor	Opće loše stanje		
Pretrage		Povišena lipaza Povišena amilaza			

* Hipoglikemija (na temelju simptoma koje su prijavili bolesnici i koja nije potvrđena mjerenjima glukoze u krvi) prijavljena je u bolesnika koji ne boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji su liječeni liraglutidom u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom. Za dodatne informacije vidjeti dio „Opis izdvojenih nuspojava”.

** Nesanica je uglavnom zabilježena tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

*** Vidjeti dio 4.4.

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

† Nuspojava prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis izdvojenih nuspojava:

Hipoglikemija u bolesnika bez šećerne bolesti tipa 2

Događaji teške hipoglikemije (koji zahtijevaju pomoć druge osobe) nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima koji ne

boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji su liječeni liraglutidom u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom. Simptome hipoglikemijskih događaja prijavilo je 1,6 % bolesnika liječenih liraglutidom i 1,1 % bolesnika koji su primali placebo; međutim, ti događaji nisu potvrđeni mjerenjima vrijednosti glukoze u krvi. Većina događaja bila je blagog intenziteta.

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 koji su liječeni liraglutidom u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom tešku hipoglikemiju (koja zahtijeva pomoć druge osobe) prijavilo je 0,7 % bolesnika liječenih liraglutidom i to su bili isključivo bolesnici koji su istodobno liječeni sulfonilurejom. Također, u tih bolesnika dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju prijavilo je 43,6 % bolesnika liječenih liraglutidom i 27,3 % bolesnika koji su primali placebo. Od bolesnika koji nisu istodobno liječeni sulfonilurejom, 15,7 % bolesnika liječenih liraglutidom i 7,6 % bolesnika koji su primali placebo prijavilo je dokumentirane simptomatske hipoglikemijske događaje (koji se definiraju kao vrijednost glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/l koja je popraćena simptomima).

Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinom

U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilim bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 koji su liječeni inzulinom i liraglutidom 3,0 mg/dan u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom i do dva oralna antidijabetika, tešku hipoglikemiju (koja zahtijeva pomoć druge osobe) prijavilo je 1,5 % bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan. U ovom ispitivanju, dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju (definirana kao vrijednost glukoze u plazmi $\leq 3,9$ mmol/l koja je popraćena simptomima) prijavilo je 47,2 % bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan i 51,8 % bolesnika koji su primali placebo. Od bolesnika koji su istodobno liječeni sulfonilurejom, 60,9 % bolesnika liječenih liraglutidom 3,0 mg/dan i 60 % bolesnika koji su primali placebo prijavilo je dokumentirane simptomatske hipoglikemijske događaje.

Gastrointestinalne nuspojave

Većina epizoda gastrointestinalnih događaja bila je blagog do umjerenog intenziteta, prolazna i u većini slučajeva nije rezultirala prekidom terapije. Te reakcije obično se pojavljuju tijekom prvih tjedana liječenja i smanjuju se unutar nekoliko dana ili tjedana neprekidnog liječenja.

Bolesnici u dobi ≥ 65 godina mogu imati više gastrointestinalnih učinaka tijekom liječenja liraglutidom.

Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min) mogu imati više gastrointestinalnih učinaka tijekom liječenja liraglutidom.

Akutno zatajenje bubrega

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika liječenih agonistima receptora GLP-1. Većina prijavljenih događaja pojavila se u bolesnike kod kojih je bila prisutna mučnina, povraćanje ili proljev s posljedičnim smanjenjem volumena (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije

Nakon stavljanja liraglutida na tržište, 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 sumnja na anafilaktičku reakciju, liraglutid je potrebno ukinuti te se liječenje ne smije ponovo započeti (vidjeti dio 4.3).

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja prijavljene su u bolesnika liječenih liraglutidom. Te reakcije obično su bile blage i prolazne te je većina nestala tijekom daljnjeg liječenja.

Tahikardija

U kliničkim ispitivanjima tahikardija je prijavljena u 0,6 % bolesnika liječenih liraglutidom i u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo. Većina događaja bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Događaji su bili izolirani i većina je razriješena tijekom daljnjeg liječenja liraglutidom.

Kožna amiloidoza

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

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju provedenom u pretilih adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina, 125 bolesnika je bilo izloženo liraglutidu tijekom 56 tjedana.

Sveukupno, učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima.

Postotak bolesnika koji su prijavili najmanje jednu epizodu klinički značajne hipoglikemije bio je viši uz liraglutid (1,6 %) u usporedbi s placebom (0,8 %). Epizode teške hipoglikemije nisu se pojavile u ispitivanju.

U kliničkom ispitivanju provedenom u pretile djece u dobi od 6 do manje od 12 godina (Ispitivanje 4392), 56 bolesnika je bilo izloženo liraglutidu tijekom 56 tjedana.

Sveukupno, učestalost, tip i težina nuspojava u pretile djece usporedivi su s onima uočenim u adolescenata i u odrasloj populaciji.

U djece je prijavljeno više gastrointestinalnih događaja u obje skupine, liječene liraglutidom i placebom, u usporedbi s adolescentima i odraslima, pri čemu je povraćanje zabilježeno s dvostruko višom učestalošću u djece u usporedbi s adolescentima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja liraglutida na tržište prijavljena su predoziranja dozama do 72 mg (24 puta veća doza od preporučene doze za kontrolu tjelesne težine). Prijavljeni događaji uključivali su tešku mučninu, teško povraćanje i tešku hipoglikemiju.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Liraglutid je acilirani analog ljudskog glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97 % s endogenim ljudskim GLP-1. Liraglutid se veže na receptor GLP-1 (GLP-1R) te ga aktivira.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, no točan mehanizam njegovog djelovanja nije

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

GLP-1 receptori eksprimiraju se i na specifičnim mjestima u srcu, krvnim žilama, imunom sustavu i bubrežima. U mišjim modelima ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju plaka aorte i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao pozitivan učinak na lipide u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu plaka već formiranih plakova.

Farmakodinamički učinci

Liraglutid snižava tjelesnu težinu u ljudi uglavnom kroz gubitak masnog tkiva i pritom su relativna smanjenja količine visceralnog masnog tkiva veća nego smanjenja količine potkožnog masnog tkiva. Liraglutid regulira apetit pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi i potencijalne konzumacije hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane. U usporedbi s placebom liraglutid ne povećava potrošnju energije.

Liraglutid stimulira lučenje inzulina i snižava lučenje glukagona u ovisnosti od glukoze, što rezultira snižavanjem glukoze natašte i glukoze nakon obroka. Učinak snižavanja glukoze izraženiji je u bolesnika s predijabetesom i dijabetesom u usporedbi s bolesnicima s normoglikemijom. Klinička ispitivanja upućuju na to da liraglutid poboljšava i održava funkciju beta stanica prema procjeni modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA-B), kao i omjer proinzulina i inzulina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost liraglutida za kontrolu tjelesne težine u kombinaciji s dijetom sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću ispitane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 koja su uključivala ukupno 5358 odraslih bolesnika.

- **1. ispitivanje (SCALE Obesity & Pre-Diabetes – 1839):** Ukupno 3731 bolesnika, pretilih ($\text{ITM} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ili prekomjerne tjelesne težine ($\text{ITM} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) s dislipidemijom i/ili hipertenzijom stratificirani su s obzirom na status predijabetesa prilikom probira i početni ITM ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ili $< 30 \text{ kg/m}^2$). Svih 3731 bolesnika randomizirano je na 56 tjedana liječenja te je 2254 bolesnika s predijabetesom prilikom probira randomizirano na 160 tjedana liječenja. Nakon oba perioda liječenja slijedio je 12-tjedni opservacijski period praćenja bez primjene lijeka ili placeba. Osnovnu terapiju za sve bolesnike činila je promjena životnog stila u vidu energetske ograničene dijeta i savjetovanja o tjelevoježbi.
U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja procijenjen je gubitak tjelesne težine u svih 3731 randomiziranih bolesnika (od kojih je 2590 završilo ispitivanje).
U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja procijenjeno je vrijeme do nastupa šećerne bolesti tipa 2 u 2254 randomiziranih bolesnika s predijabetesom (od kojih je 1128 završilo ispitivanje).
- **2. ispitivanje (SCALE Diabetes – 1922):** 56-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo gubitak tjelesne težine kod 846 randomiziranih (od kojih je 628 dovršilo ispitivanje) pretilih i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom s nedovoljno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 (raspon HbA1c 7 – 10 %). Osnovno liječenje na početku ispitivanja uključivalo je ili samo dijetu i tjelevoježbu, metformin, sulfonilureju i glitazon kao samostalne lijekove ili bilo koju njihovu kombinaciju.
- **3. ispitivanje (SCALE Sleep Apnoea – 3970):** 32-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo težinu apneje u snu i gubitak tjelesne težine kod 359 randomiziranih (od kojih je 276 dovršilo ispitivanje) pretilih bolesnika s umjerenom ili teškom opstruktivnom apnejom u snu.
- **4. ispitivanje (SCALE Maintenance – 1923):** 56-tjedno ispitivanje koje je procjenjivalo održavanje i gubitak tjelesne težine kod 422 randomizirana (od kojih je 305 dovršilo ispitivanje) pretila i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom s hipertenzijom ili dislipidemijom nakon prethodnog gubitka tjelesne težine $\geq 5 \%$ uslijed niskokalorijske dijeta.

Tjelesna težina

U pretilih/bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom, u svim ispitivanim skupinama, postignut je superioran gubitak tjelesne težine uz primjenu liraglutida u usporedbi s primjenom placeba. U svim ispitivanim populacijama veći je udio bolesnika postigao gubitak tjelesne težine $\geq 5\%$ i $> 10\%$ uz primjenu liraglutida nego uz placebo (tablice 5 – 7). U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja, gubitak tjelesne težine nastupio je većinom tijekom prve godine, te se održao tijekom 160 tjedana. U 4. ispitivanju više je bolesnika održalo gubitak tjelesne težine ostvaren prije početka liječenja liraglutidom nego placebo (81,4 % odnosno 48,9 %). Specifični podaci o gubitku tjelesne težine, ispitanicima koji su odgovorili na liječenje, vremenskom tijeku i kumulativnoj distribuciji promjene tjelesne težine (%) za 1.-4. ispitivanja navedeni su u tablicama 5 – 9 te na slikama 1, 2 i 3.

Odgovor u obliku gubitka tjelesne težine nakon 12 tjedana liječenja liraglutidom (3,0 mg)

Ispitanici s ranim odgovorom na liječenje definirani su kao bolesnici koji su postigli smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana na dozi liječenja liraglutidom (4 tjedna povećavanja doze i 12 tjedana na dozi liječenja). U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja 67,5 % postiglo je smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana. U 2. ispitivanju 50,4 % postiglo je smanjenje tjelesne težine $\geq 5\%$ nakon 12 tjedana. Uz nastavak liječenja liraglutidom za 86,2 % od tih ispitanika s ranim odgovorom na liječenje predviđa se da će postići smanjenje tjelesne težine od $\geq 5\%$, a za 51 % predviđa se da će postići smanjenje tjelesne težine od $\geq 10\%$ nakon jedne godine liječenja. Predviđeni srednji gubitak tjelesne težine u ispitanika s ranim odgovorom na liječenje koji dovrše jednu godinu liječenja iznosi 11,2 % njihove tjelesne težine na početku ispitivanja (9,7 % za muškarce i 11,6 % za žene). U slučaju bolesnika koji su postigli smanjenje tjelesne težine $< 5\%$ nakon 12 tjedana na dozi liječenja liraglutidom, udio bolesnika koji nisu postigli smanjenje tjelesne težine od $\geq 10\%$ nakon jedne godine iznosi 93,4 %.

Kontrola glikemije

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo glikemijske parametre u svim podpopulacijama s normoglikemijom, predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2. U 56-tjednom dijelu 1. ispitivanja manje je bolesnika liječenih liraglutidom razvilo šećernu bolest tipa 2 u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (0,2 % naspram 1,1 %). Više je bolesnika s predijabetesom na početku ispitivanja postiglo reverziju predijabetesa u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (69,2 % naspram 32,7 %). U 160-tjednom dijelu 1. ispitivanja, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika s nastupom šećerne bolesti tipa 2 procijenjena kao vrijeme do nastupa. U 160-tjednu, tijekom liječenja, šećerna bolest tipa 2 dijagnosticirana je u 3 % bolesnika liječenih liraglutidom i 11 % bolesnika koji su primali placebo. Procijenjeno vrijeme do nastupa šećerne bolesti tipa 2 za bolesnike liječene liraglutidom u dozi od 3,0 mg bilo je 2,7 puta duže (s intervalom pouzdanosti od 95 % od [1,9; 3,9]), te je omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 bio 0,2 za liraglutid naspram placeba.

Kardiometabolički faktori rizika

Liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo sistolički krvni tlak i opseg struka u usporedbi s placebo (tablice 5, 6 i 7).

Indeks apneja-hipopneja (AHI)

Liječenje liraglutidom značajno je smanjilo težinu opstruktivne apneje u snu prema procjeni promjene od početne vrijednosti u AHI-ju u usporedbi s placebo (tablica 8).

Tablica 5 1. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 56. tjednu

	Liraglutid (N = 2437)	Placebo (N = 1225)	Liraglutid naspram placeba
Tjelesna težina			
Početna vrijednost, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, % (95 % CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, kg (95 % CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Udio bolesnika koji su izgubili ≥ 5 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)
Udio bolesnika koji su izgubili > 10 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)
Glikemija i kardiometabolički faktori			
	Početna	Promjena	Početna Promjena
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6 -0,1
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3 -0,01
Sistolički krvni tlak, mmHg	123,0	-4,3	123,3 -1,5
Dijastolički krvni tlak, mmHg	78,7	-2,7	78,9 -1,8
Opseg struka, cm	115,0	-8,2	114,5 -4,0

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA_{1c}, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥ 5/> 10 % tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*).

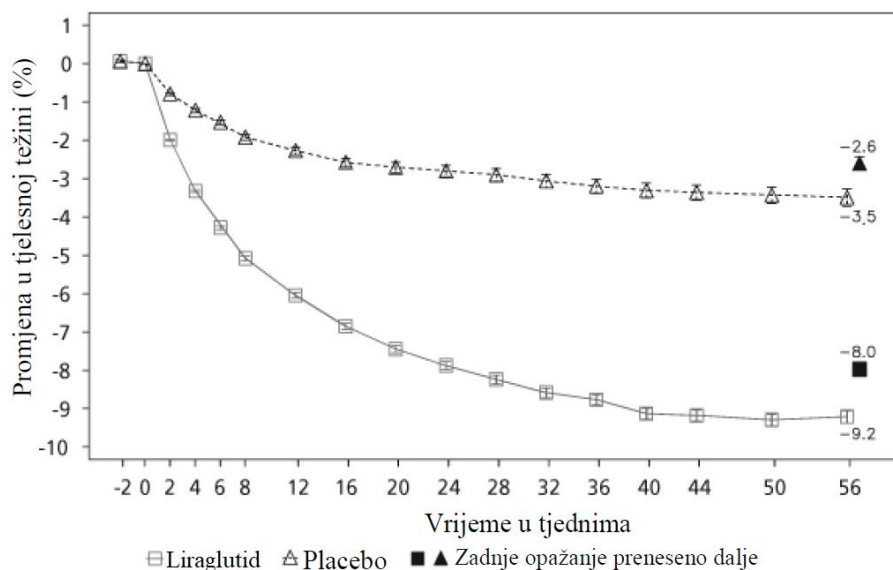
* p < 0,05. ** p < 0,0001. CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti. FPG (engl. *fasting plasma glucose*) = glukoza u plazmi natašte. SD = standardna devijacija.

Tablica 6 1. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 160. tjednu

	Liraglutid (N = 1472)	Placebo (N = 738)	Liraglutid naspram placeba
Tjelesna težina			
Početna vrijednost, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	-
Srednja vrijednost promjene u 160. tjednu, % (95 % CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Srednja vrijednost promjene u 160. tjednu, kg (95 % CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
Udio bolesnika koji su izgubili ≥ 5 % tjelesne težine u 160. tjednu, % (95 % CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
Udio bolesnika koji su izgubili > 10 % tjelesne težine u 160. tjednu, % (95 % CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)
Glikemija i kardiometabolički faktori			
	Početna	Promjena	Početna Promjena
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7 -0,1
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5 0,04
Sistolički krvni tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0 -0,4

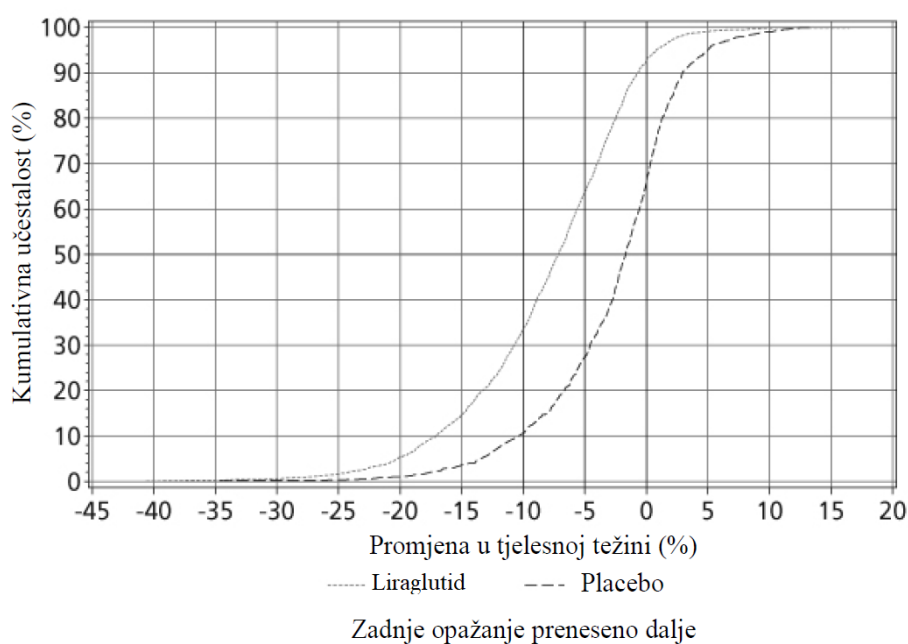
	Liraglutid (N = 1472)		Placebo (N = 738)		Liraglutid naspram placeba
Tjelesna težina					
Dijastolički krvni tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Opseg struka, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA1c, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 160. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a kontrasti liječenja u 160. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥ 5 / > 10 % tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). ** $p < 0,0001$. CI = interval pouzdanosti. FPG = glukoza u plazmi natašte. SD = standardna devijacija.



Zabilježene vrijednosti za bolesnike koji su dovršili svaki planirani posjet

Slika 1 Promjena od početne vrijednosti u tjelesnoj težini (%) u odnosu na vrijeme u 1. ispitivanju (0. – 56. tjedna)



Slika 2 Kumulativna distribucija promjene u tjelesnoj težini (%) nakon 56 tjedana liječenja u 1.

ispitivanju

Tablica 7 2. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini, glikemiji i kardiometaboličkim parametrima u 56. tjednu

	Liraglutid (N = 412)		Placebo (N = 211)		Liraglutid naspram placeba
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, % (95 % CI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, kg (95 % CI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Udio bolesnika koji su izgubili ≥ 5 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Udio bolesnika koji su izgubili > 10 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glikemija i kardiometabolički faktori					
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	
HbA _{1c} , %	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)
Sistolički krvni tlak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Dijastolički krvni tlak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Opseg struka, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti za tjelesnu težinu, HbA_{1c}, FPG, krvni tlak i opseg struka predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥ 5/> 10 % tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). * p < 0,05.

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

Tablica 8 3. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini i indeksu apneja-hipopneja u 32. tjednu

	Liraglutid (N = 180)		Placebo (N = 179)		Liraglutid naspram placeba
Tjelesna težina					
Početna vrijednost, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Srednja vrijednost promjene u 32. tjednu, % (95 % CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Srednja vrijednost promjene u 32. tjednu, kg (95 % CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Udio bolesnika koji su izgubili ≥ 5 % tjelesne težine u 32. tjednu, % (95 % CI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Udio bolesnika koji su izgubili > 10 % tjelesne težine u 32. tjednu, % (95 % CI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Početna	Promjena	Početna	Promjena	

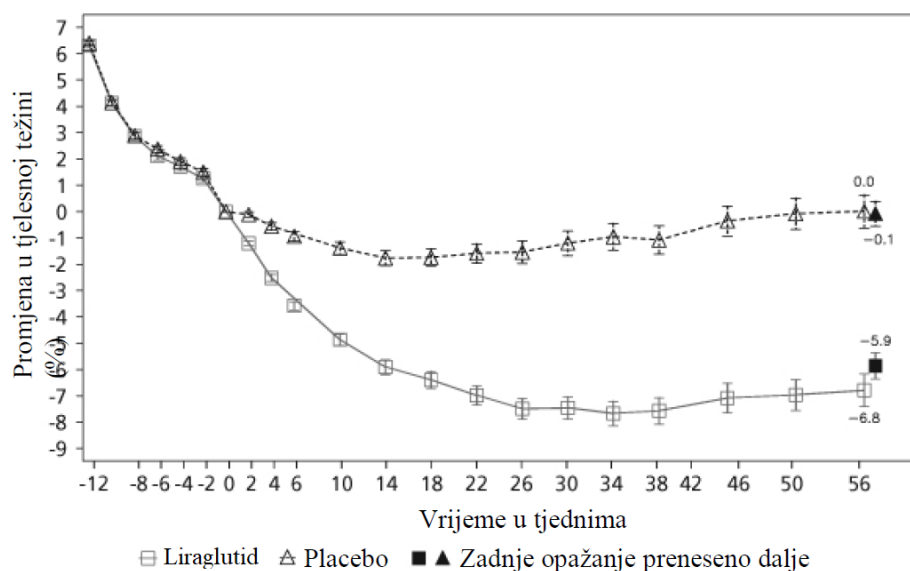
Indeks apneja-hipopneja, događaji/sat	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)
--	------	-------	------	------	---------------------

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 32. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a kontrasti liječenja u 32. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja (95 % CI). Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥ 5 / > 10 % tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI = interval pouzdanosti. SD = standardna devijacija.

Tablica 9 4. ispitivanje: promjene od početne vrijednosti u tjelesnoj težini u 56. tjednu

	Liraglutid (N = 207)	Placebo (N = 206)	Liraglutid naspram placeba
Početna vrijednost, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, % (95 % CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, kg (95 % CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Udio bolesnika koji su izgubili ≥ 5 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Udio bolesnika koji su izgubili > 10 % tjelesne težine u 56. tjednu, % (95 % CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Potpuni skup podataka za analizu. Početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a kontrasti liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili ≥ 5 / > 10 % tjelesne težine navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Vrijednosti nakon početne vrijednosti koje nisu bile dostupne dobivene su koristeći zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*). ** $p < 0,0001$. CI = interval pouzdanosti. SD = standardna devijacija.



Zabilježene vrijednosti za bolesnike koji su dovršili svaki planirani posjet

Slika 3 Promjena od randomizacije (0. tjedan) u tjelesnoj težini (%) u odnosu na vrijeme u 4. ispitivanju

Prije 0. tjedna bolesnici su liječeni samo niskokalorijskom dijetom i tjelovježbom. U 0. tjednu randomizacijom je odlučeno koji će bolesnici dobiti liraglutid, a koji placebo.

Imunogenost

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine i peptide, u bolesnika se tijekom liječenja liraglutidom mogu razviti protutijela na liraglutid. U kliničkim ispitivanjima u 2,5 % bolesnika liječenih liraglutidom razvila su se protutijela na liraglutid. Stvaranje protutijela nije povezano sa smanjenom djelotvornošću liraglutida.

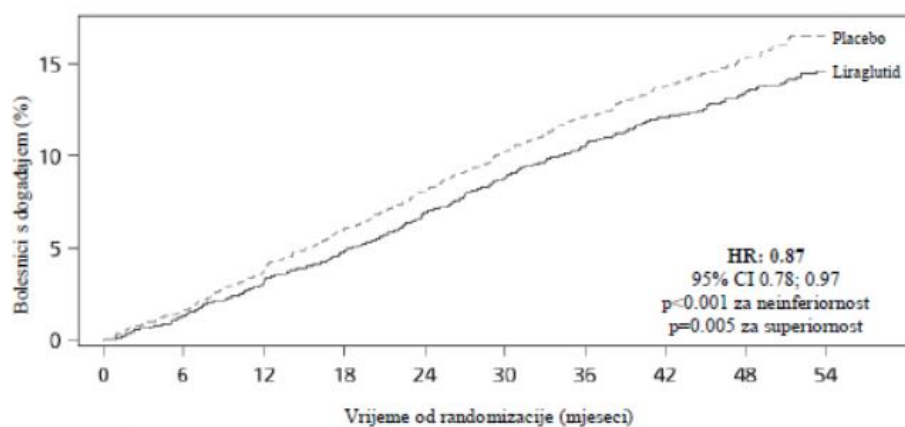
Kardiovaskularna procjena

Velike štetne kardiovaskularne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) utvrdila je vanjska neovisna skupina stručnjaka i definirani su kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda i kardiovaskularna smrt. U svim dugotrajnim kliničkim ispitivanjima liraglutida dogodilo se 6 MACE-a u bolesnika liječenih liraglutidom i 10 MACE-a u bolesnika koji su primali placebo. Omjer hazarda 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 po minuti (u različitim ispitivanjima u rasponu od 1,6 do 3,6 otkucaja po minuti) zabilježeno je tijekom liječenja liraglutidom u kliničkim ispitivanjima faze 3. Srčana frekvencija dostigla je vršnu vrijednost nakon otprilike 6 tjedana. Dugoročni klinički učinak tog srednjeg povećanja srčane frekvencije nije ustanovljen. Promjena srčane frekvencije bila je reverzibilna nakon prekida liječenja liraglutidom (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje LEADER (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) uključivalo je 9340 bolesnika s nedovoljno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2. Velika većina tih bolesnika imala je ustanovljenu kardiovaskularnu bolest. Bolesnicima su uz osnovno standardno liječenje randomizirano dodijeljeni liraglutid jednom dnevno do 1,8 mg (4668) ili placebo (4672).

Trajanje izloženosti bilo je između 3,5 i 5 godina. Srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine, a srednja vrijednost ITM-a bila je 32,5 kg/m². Početna srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,7 i poboljšana je nakon 3 godine za 1,2 % u bolesnika koji su primali liraglutid odnosno za 0,8 % u bolesnika koji su primali placebo. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE): kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda.

Liraglutid je značajno smanjio stopu velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (događaji primarne mjere ishoda, MACE) naspram placeba (3,41 u skupini za liraglutid naspram 3,90 za placebo na 100 bolesnik-godina praćenja) sa smanjenjem rizika od 13 %, HR 0,87, [0,78; 0,97] [95 % CI] (p = 0,005) (vidjeti sliku 4).



Bolesnici s rizikom

Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: Potpuni skup podataka za analizu
(engl. *full analysis set*, FAS)

Slika 4 Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog MACE događaja – FAS populacija

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom ispitivanju u kojem su se uspoređivale djelotvornost i sigurnost liraglutida naspram placeba na gubitak tjelesne težine u pretilih adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, liraglutid je bio superiorniji u odnosu na placebo u smanjenju tjelesne težine (procijenjeno kao rezultat standardne devijacije ITM-a) nakon 56 tjedana liječenja (tablica 10).

Veći udio bolesnika postigao je $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ smanjenja ITM-a uz liraglutid nego s placebom, isto tako i veća smanjenja srednje vrijednosti ITM-a i tjelesne težine (tablica 10). Nakon 26 tjedana razdoblja praćenja bez primjene lijeka, zabilježeno je ponovno vraćanje tjelesne težine uz liraglutid naspram placeba (tablica 10).

Tablica 10 Ispitivanje 4180: Promjene u tjelesnoj težini i ITM-u od početne vrijednosti u 56. tjednu i promjene rezultata standardne devijacije ITM-a (engl. *standard deviation score*, SDS) od 56. tjedna do 82. tjedna

	Liraglutid (N = 125)	Placebo (N = 126)	Liraglutid naspram placeba
SDS ITM-a			
Početna vrijednost, SDS ITM-a (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu (95 % CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. tjedan, SDS ITM-a (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Srednja vrijednost promjene od 56. tjedna do 82. tjedna, SDS ITM-a (95 % CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Tjelesna težina			
Početna vrijednost, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, % (95 % CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Srednja vrijednost promjene u 56. tjednu, 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. tjednu, kg/m ² (95 % CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Udio bolesnika sa $\geq 5\%$ smanjenjem početne vrijednosti ITM-a u 56. tjednu, % (95 % CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Udio bolesnika sa $\geq 10\%$ smanjenjem početne vrijednosti ITM-a u 56. tjednu, % (95 % CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Potpuni skup podataka za analizu. Za SDS ITM-a, tjelesnu težinu i ITM, početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a usporedbe liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Za SDS ITM-a, vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od 56. tjedna do 82. tjedna predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a usporedbe liječenja u 82. tjednu su procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ početne vrijednosti ITM-a, navedeni su procijenjeni omjeri izgleda. Opažanja koja nedostaju dobivena su iz placebo skupine temeljeno na pristupu višestruke (x100) imputacije skokom na referencu (engl. *jump to reference multiple imputation*).

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

Temeljeno na podnošljivosti, 103 bolesnika (82,4 %) povećala su dozu i ostali na dozi od 3,0 mg, 11 bolesnika (8,8 %) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 2,4 mg, 4 bolesnika (3,2 %) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 1,8 mg, 4 bolesnika (3,2 %) povećalo je dozu i ostalo na dozi od 1,2 mg i 3 bolesnika (2,4 %) ostalo je na dozi od 0,6 mg.

Nisu pronađeni učinci na rast ili razvoj u pubertetu nakon 56 tjedana liječenja.

Provedeno je ispitivanje koje se sastojalo od 16-tjednog dvostruko slijepog razdoblja i 36-tjednog otvorenog razdoblja kako bi se procijenile djelotvornost i sigurnost liraglutida u pedijatrijskih bolesnika s Prader-Willijevim sindromom i pretilošću. Ispitivanje je uključivalo 32 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina (dio A) i 24 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina (dio B). Bolesnici su randomizirani na primanje liraglutida ili placeba u omjeru 2:1. Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 45 kg započeli su liječenje s nižom početnom dozom, 0,3 mg umjesto 0,6 mg, uz postupno povećanje do maksimalne doze od 2,4 mg.

Procijenjena razlika u liječenju na temelju srednje vrijednosti SDS ITM-a u 16. tjednu (dio A: -0,20 naspram -0,13; dio B: -0,50 naspram -0,44) i 52. tjednu (dio A: -0,31 naspram -0,17; dio B: -0,73 naspram -0,67) bila je slična s liraglutidom i placebom.

Iz ispitivanja nisu proizašla nova sigurnosna pitanja.

U 56-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju, 82 djece u dobi od 6 do < 12 godina s pretilošću randomizirano je u omjeru 2:1 na primanje liraglutida u dozi od 3,0 mg ili placeba jednom dnevno. Svi bolesnici su savjetovani o zdravoj prehrani i fizičkoj aktivnosti tijekom ispitivanja.

Na kraju liječenja (56. tjedan), poboljšanje ITM-a s liraglutidom bilo je superiorno i klinički značajno u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 11). Nadalje, veći udio bolesnika postigao je smanjenje ITM-a od $\geq 5\%$ s liraglutidom u odnosu na placebo (vidjeti tablicu 11).

Tablica 11 SCALE KIDS 4392: Rezultati u 56. tjednu

	Liraglutid (N = 56)	Placebo (N = 26)	Liraglutid naspram placeba
ITM			
Početna srednja vrijednost ITM-a, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, % (95 % CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56; -3,24)
Udio bolesnika sa $\geq 5\%$ smanjenjem početne vrijednosti ITM-a u 56. tjednu, omjer izgleda (95 % CI)	46,2 %	8,7 %	6,27 (1,36; 28,79)
Tjelesna težina			
Početna srednja vrijednost tjelesne težine, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, % (95 % CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

ITM: indeks tjelesne mase, SD: standardna devijacija, CI: interval pouzdanosti.

Za tjelesnu težinu i ITM, početne vrijednosti predstavljaju srednje vrijednosti, promjene od početne vrijednosti u 56. tjednu predstavljaju procijenjene srednje vrijednosti (metodom najmanjih kvadrata), a usporedbe liječenja u 56. tjednu predstavljaju procijenjene razlike liječenja. Kao udjeli bolesnika koji su izgubili $\geq 5\%$ početne vrijednosti ITM-a, navedeni su procijenjeni omjeri izgleda.

ANCOVA: Odgovori u 56. tjednu analizirani su pomoću modela analize kovarijance koji uključuje randomizirano liječenje, stratifikacijske skupine (spol i Tannerovu fazu na početku liječenja) te interakciju između stratifikacijskih skupina kao faktore, uz početnu vrijednost odgovarajuće mjere ishoda kao kovarijatu. RD-MI: Opažanja koja nedostaju višekratno su ($\times 1000$) imputirana iz podataka prikupljenih od sudionika bez obzira na randomiziranu terapijsku skupinu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene apsorpcija liraglutida je spora i dostiže maksimalnu koncentraciju otprilike 11 sati nakon doziranja. Prosječna koncentracija liraglutida ($AUC_{\tau/24}$) u stanju dinamičke ravnoteže dostigla je otprilike 31 nmol/l u pretilih (ITM 30 – 40 kg/m²) bolesnika nakon primjene 3 mg liraglutida. Izloženost liraglutidu rasla je proporcionalno dozi. Apsolutna bioraspoloživost liraglutida nakon supkutane primjene otprilike je 55 %.

Distribucija

Srednji prividni volumen distribucije nakon supkutane primjene iznosi 20 – 25 l (za osobu težine otprilike 100 kg). Liraglutid se u velikoj mjeri veže za protein plazme (> 98 %).

Biotransformacija

Tijekom 24 sata od primjene jedne doze [³H]-liraglutida u zdravih ispitanika glavna sastavnica u plazmi bio je nepromijenjeni liraglutid. Otkrivena su dva sporedna metabolita u plazmi ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti).

Eliminacija

Liraglutid se endogeno metabolizira na sličan način kao i veliki proteini te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije. Nakon jedne doze [³H]-liraglutida nepromijenjeni liraglutid nije otkriven ni u mokraći niti u stolici. Tek se manji dio primijenjene radioaktivnosti izlučio kao metaboliti povezani s liraglutidom u mokraći ili stolici (6 % odnosno 5 %). Radioaktivnost se u mokraći i stolici uglavnom izlučivala tijekom prvih 6 – 8 dana, a odgovarala je trima sporednim metabolitima.

Srednja vrijednost klirensa nakon supkutane primjene liraglutida iznosi otprilike 0,9 – 1,4 l/h, uz poluvijek eliminacije od otprilike 13 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Prema rezultatima analize populacijskih farmakokinetičkih podataka pretilih i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (18 do 82 godina), dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku liraglutida. Nije potrebno prilagođavanje doziranja prema dobi.

Spol

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize žene imaju 24 % niži klirens liraglutida prilagođen tjelesnoj težini u odnosu na muškarce. Na temelju podataka o odgovoru na izloženost nije potrebno prilagođavanje doze prema spolu.

Etničko podrijetlo

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom i pretila bolesnike bijele, crne, azijske i hispano/ne-hispano skupine, etničko podrijetlo nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku liraglutida.

Tjelesna težina

Izloženost liraglutidu smanjuje se kako se povećava početna vrijednost tjelesne težine. Dnevna doza liraglutida od 3,0 mg omogućuje odgovarajuće sistemske izloženosti za raspon tjelesne težine 60 – 234 kg za koji je u kliničkim ispitivanjima procijenjen odgovor na izloženost. Izloženost liraglutidu nije ispitivana u bolesnika tjelesne težine > 234 kg.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika liraglutida procjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u ispitivanju s jednom dozom lijeka (0,75 mg). U usporedbi sa zdravim ispitanicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13 – 23 % u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ta je izloženost bila značajno manja (44 %) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stupanj > 9).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost liraglutidu bila je smanjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s pojedincima s normalnom bubrežnom funkcijom u ispitivanju s jednom dozom lijeka (0,75 mg). Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33 %, 14 %, 27 % odnosno 26 % u ispitanika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] 50 – 80 ml/min), umjerenim (CrCl 30 – 50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, odnosno u završnom stadiju bolesti bubrega kada je potrebna dijaliza.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva liraglutida u dozi od 3,0 mg procjenjivala su se u kliničkim ispitivanjima u pretilih adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina (134 bolesnika, tjelesne težine 62 – 178 kg). Izloženost liraglutidu u adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina) bila je slična kao i u pretilih odraslih.

Farmakokinetička svojstva liraglutida u dozi od 3,0 mg također su procijenjena u kliničkim ispitivanjima u pretiloj djece u dobi od 6 do manje od 12 godina (59 bolesnika, tjelesne težine 35 – 114 kg). Izloženost liraglutidu u djece (u dobi od 6 do manje od 12 godina) bila je veća nego u odraslih i adolescenata. Nakon prilagodbe za tjelesnu težinu, izloženost je bila slična kao i u odraslih i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače zabilježeni su u dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa. Najveća doza bez štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u štakora nije zabilježena. Ovi tumori nisu zabilježeni u majmuna liječenih tijekom 20 mjeseci. Ovi nalazi u glodavaca uzrokovani su negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni drugi tumori povezani s liječenjem.

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

Liraglutid uzrokuje odgođeno spolno sazrijevanje u mladim štakora, i u ženki i u mužjaka, pri klinički značajnim izloženostima. Te odgode nisu imale utjecaja na plodnost i reproduktivnu sposobnost bilo kojeg spola ili sposobnost održavanja skotnosti ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fenol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon prve primjene: 1 mjesec

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak (staklo tipa 1) s klipom (brombutil) i pokrovom od laminirane gume nalazi se u jednokratnoj, višedoznoj napunjenoj brizgalici koja je načinjena od akrilonitril-butadien-stirena, poliacetala i poli(cikloheksilendimetiltereftalata).

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i omogućuje isporuku doza od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Veličine pakiranja: 1, 3 ili 5 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno.

Ablymico se ne smije koristiti ako je bio zamrznut.

Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G.

Igle nisu priložene.

Bolesnika je potrebno savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injiciranje baci u otpad, a brizgalicu spremi bez pričvršćene igle za injiciranje. Tako se sprječava onečišćenje, infekcija i

istjecanje lijeka. Time se također osigurava točno doziranje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2036/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Španjolska

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel, Hessen
Njemačka

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ablymico 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
liraglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 ml sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

propilenglikol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, fenol, natrijev hidroksid / kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 brizgalica
3 brizgalice
5 brizgalica

Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i omogućuje isporuku doza od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Igle nisu priložene.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.

Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Mjesec dana nakon prve primjene brizgalicu baciti u otpad.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku.

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2 -18

61118 Bad Vilbel

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2036/001 – 1 x 3 ml

EU/1/26/2036/002 – 3 x 3 ml

EU/1/26/2036/003 – 5 x 3 ml

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ablymico

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ablymico 6 mg/ml injekcija
liraglutid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ablymico 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici liraglutid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ablymico i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ablymico
3. Kako primjenjivati lijek Ablymico
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ablymico
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ablymico i za što se koristi

Što je Ablymico

Ablymico je lijek za smanjenje tjelesne težine koji sadrži djelatnu tvar liraglutid. Sličan je prirodnom hormonu pod nazivom glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji se otpušta iz crijeva nakon obroka. Ablymico djeluje na receptore u mozgu koji kontroliraju apetit i tako stvara osjećaj punoće te Vas čini manje gladnima. To Vam može pomoći da unesete manje hrane i smanjite tjelesnu težinu.

Za što se Ablymico koristi

Ablymico se koristi za smanjenje tjelesne težine kao dodatak dijeti i tjelovježbi u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje imaju:

- indeks tjelesne mase (ITM) 30 kg/m² ili veći (pretilost) ili
- ITM 27 kg/m² i manji od 30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) te zdravstvene probleme povezane s težinom (kao što su šećerna bolest, visoki krvni tlak, abnormalne razine masnoća u krvi ili problemi s disanjem u snu koji se nazivaju „opstruktivna apneja u snu”).

ITM (indeks tjelesne mase) je omjer Vaše težine i visine.

Smijete nastaviti primjenjivati lijek Ablymico samo ako ste izgubili najmanje 5 % početne tjelesne težine nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan (pogledajte dio 3.). Savjetujte se s liječnikom prije no što nastavite.

Ablymico se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 i više godina koji:

- su pretili (dijagnosticirao liječnik)
- imaju tjelesnu težinu veću od 60 kg

Smijete nastaviti primjenjivati lijek Ablymico samo ako ste izgubili najmanje 4 % ITM-a nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ili na maksimalnoj podnošljivoj dozi (pogledajte dio 3.). Savjetujte se s liječnikom prije no što nastavite.

Ablymico se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u djece u dobi od 6 do < 12 godina koja:

- su pretila (dijagnosticirao liječnik)
- imaju tjelesnu težinu ≥ 45 kg

Smijete nastaviti primjenjivati lijek Ablymico samo ako ste izgubili najmanje 4 % ITM-a nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ili na maksimalnoj podnošljivoj dozi (pogledajte dio 3.). Savjetujte se s liječnikom prije no što nastavite.

Dijeta i tjelovježba

Prema uputama svog liječnika započete program dijete i tjelovježbe. Pridržavajte se tog programa dok primjenjujete lijek Ablymico.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ablymico

Nemojte primjenjivati lijek Ablymico

- ako ste alergični na liraglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Ablymico.

Primjena lijeka Ablymico se ne preporučuje ako imate teško zatajenje srca.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Ne preporučuje se primjena ako ste u dobi od 75 godina ili stariji.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji imaju probleme s bubrezima. Ako imate bolest bubrega ili ste na dijalizi, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Malo je iskustva s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji imaju probleme s jetrom. Ako imate problema s jetrom, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ovaj se lijek ne preporučuje ako imate teških problema sa želucem ili crijevima, što rezultira odgođenim pražnjenjem želuca (što se naziva gastropareza), kao ni ako imate upalnu bolest crijeva.

Ako znate da ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu u kojem ćete biti pod anestezijom (u stanju sna), obavijestite svog liječnika da uzimate lijek Ablymico.

Osobe sa šećernom bolešću

Ako imate šećernu bolest, nemojte primjenjivati lijek Ablymico kao zamjenu za inzulin.

Upala gušterače

Obratite se svojem liječniku ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Upala žučnog mjehura i žučni kamenci

Ako znatno izgubite na tjelesnoj težini, postoji rizik od žučnih kamenaca, a time i od upale žučnog mjehura. Prestanite s primjenom lijeka Ablymico te se odmah obratite liječniku ako iskusite jaku bol u gornjem dijelu trbuha, obično najgoru na desnoj strani ispod rebra. Bol možete osjećati skroz do leđa ili desnog ramena. Pogledajte dio 4.

Bolest štitnjače

Savjetujte se sa svojim liječnikom ako imate bolest štitnjače, uključujući čvorove na štitnjači i

povećanje štitne žlijezde.

Puls

Obratite se svom liječniku ako tijekom liječenja lijekom Ablymico imate palpitacije (osjećaj lupanja srca) ili osjećate ubrzane otkucaje srca dok mirujete.

Gubitak tekućine i dehidracija

Kada započnete liječenje lijekom Ablymico, može doći do gubitka tjelesne tekućine ili možete dehidrirati. To se može dogoditi uslijed mučnine, povraćanja i proljeva. Važno je izbjeći dehidraciju tako što ćete piti puno tekućine. Ako imate bilo kakvih pitanja ili nedoumica, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Pogledajte dio 4.

Djeca

Sigurnost i djelotvornost liraglutida u djece mlađe od 6 godina nisu ispitane.

Drugi lijekovi i Ablymico

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je potrebno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako:

- uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti pod nazivom „sulfonilureja” (kao što je glimepirid ili glibenklamid) ili ako primjenjujete inzulin – može Vam pasti razina šećera u krvi (hipoglikemija) ako koristite te lijekove zajedno s lijekom Ablymico. Vaš liječnik Vam može prilagoditi dozu lijeka za šećernu bolest kako bi se spriječila niska razina šećera u krvi. Pogledajte dio 4 za znakove upozorenja na nizak šećer u krvi. Ako prilagodite Vašu dozu inzulina, liječnik Vam može preporučiti da češće pratite razinu šećera u krvi.
- uzimate kroz usta varfarin ili druge lijekove koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi (antikoagulansi). Možda će biti potrebne učestalije pretrage krvi kako bi se odredila sposobnost zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Ablymico ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. To je zato što nije poznato utječe li Ablymico na dijete.

Nemojte dojit ako uzimate lijek Ablymico. To je zato što nije poznato prelazi li liraglutid u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Ablymico utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu uglavnom u prva 3 mjeseca liječenja lijekom Ablymico (pogledajte dio „**Moguće nuspojave**”). Ako osjetite omaglicu, budite posebno oprezni pri vožnji i radu sa strojevima. Ako su Vam potrebne dodatne informacije, obratite se svom liječniku.

Ablymico sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Ablymico

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Prema uputama svog liječnika započete program dijete i tjelovježbe. Pridržavajte se tog programa dok primjenjujete lijek Ablymico.

Koliko injicirati

Odrasli

Vaše će liječenje započeti s niskom dozom koja će se postupno povećavati tijekom prvih pet tjedana liječenja.

- Kada prvi puta počnete primjenjivati lijek Ablymico, početna doza je 0,6 mg jednom dnevno, kroz najmanje jedan tjedan.
- Liječnik će Vas uputiti kako postupno povećati dozu za 0,6 mg, obično svaki tjedan dok ne dođete do preporučene doze od 3,0 mg jednom dnevno.

Vaš liječnik će Vam reći koliko lijeka Ablymico trebate primijeniti svaki tjedan. Obično će Vam reći da se pridržavate tablice u nastavku.

Tjedan	Injicirana doza
1. tjedan	0,6 mg jednom dnevno
2. tjedan	1,2 mg jednom dnevno
3. tjedan	1,8 mg jednom dnevno
4. tjedan	2,4 mg jednom dnevno
Od 5. tjedna nadalje	3,0 mg jednom dnevno

Jednom kada dostignete preporučenu dozu od 3,0 mg u 5. tjednu liječenja, nastavite primjenjivati tu dozu do kraja razdoblja liječenja. Nemojte više povećavati dozu.

Vaš liječnik će redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Djeca i adolescenti (6 do 18 godina)

U djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih (pogledajte tablicu za odrasle). Potrebno je povećavati dozu do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne postigne maksimalna podnošljiva doza. Dnevne doze veće od 3,0 mg se ne preporučuju.

Kako i kada primjenjivati lijek Ablymico

- Prije prve uporabe brizgalice liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako je upotrebljavati.
- Lijek Ablymico možete primijeniti u bilo koje doba dana, s ili bez hrane i pića.
- Primjenjujte lijek Ablymico svakoga dana otprilike u isto vrijeme – odaberite vrijeme u danu koje Vam najbolje odgovara.

Gdje injicirati

Ablymico se daje kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija).

- Najbolja mjesta za injiciranje su prednja strana trbuha (abdomen), prednja strana bedara ili nadlaktice.
- Svakog dana promijenite mjesto injiciranja kako biste smanjili rizik od nastanka kvržica.
- Nemojte injicirati u venu ili mišić.

Detaljne upute za uporabu nalaze se na poledini ove upute o lijeku.

Osobe sa šećernom bolešću

Obavijestite svog liječnika ako imate šećernu bolest. Vaš liječnik Vam može prilagoditi doze lijekova za šećernu bolest kako bi se spriječila niska razina šećera u krvi.

- Nemojte miješati lijek Ablymico s drugim lijekovima koji se injiciraju (npr. inzulini).
- Nemojte primjenjivati lijek Ablymico zajedno s drugim lijekovima koji sadrže agoniste receptora GLP-1 (kao što je eksenatid ili liksisenatid).

Ako primijenite više lijeka Ablymico nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Ablymico nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom ili odite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Možda će Vam biti potrebno liječenje. Mogući su sljedeći učinci:

- mučnina
- povraćanje
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija). Za znakove upozorenja na nisku razinu šećera u krvi pogledajte dio „Česte nuspojave”.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Ablymico

- Ako ste zaboravili primijeniti jednu dozu i sjetite se unutar 12 sati od kada obično primjenjujete dozu, injicirajte je čim se sjetite.
- Međutim, ako je od trenutka kada ste morali primijeniti lijek Ablymico prošlo više od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i injicirajte sljedeću dozu narednog dana u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte primijeniti dvostruku dozu niti povećati dozu sljedeći dan kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Ablymico

Nemojte prestati primjenjivati lijek Ablymico bez razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Kod bolesnika liječenih lijekom liraglutidom rijetko su prijavljene određene teške alergijske reakcije (anafilaksa). Odmah odite svom liječniku ako dobijete simptome kao što su problemi s disanjem, oticanje lica i grla te ubrzani otkucaji srca.

Slučajevi upale gušterače (pankreatitisa) prijavljeni su manje često kod bolesnika liječenih liraglutidom. Pankreatitis je ozbiljno medicinsko stanje, potencijalno opasno po život. Prestanite primjenjivati lijek Ablymico i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava:

- Jaku i ustrajnu bol u abdomenu (području trbuha) koja se može protezati na leđa, kao i mučninu i povraćanje, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitisa).

Druge nuspojave

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Mučnina, povraćanje, proljev, zatvor, glavobolja – ove nuspojave obično nestaju nakon nekoliko dana ili tjedana.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Problemi povezani sa želucem i crijevima kao što su probavne tegobe (dispepsija), upala sluznice želuca (gastritis), nelagoda u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha, žgaravica, nadutost, vjetrovi (flatulencija), podrigivanje i suha usta
- Osjećaj slabosti ili umora
- Promijenjen osjet okusa
- Omaglica
- Poteškoće sa spavanjem (nesanica). To se najčešće događa tijekom prva 3 mjeseca liječenja.
- Žučni kamenci
- Osip
- Reakcije na mjestu injiciranja (kao što su modrice, bol, nadraženost, svrbež i osip)
- Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija). Znakovi koji upozoravaju na nisku razinu šećera u krvi mogu se pojaviti iznenada, a mogu uključivati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu, snažan osjećaj gladi, promjene vida, osjećaj

pospanosti, osjećaj slabosti, nervozu, tjeskobu, smetenost, poteškoće s koncentracijom te tresavicu (nevoljno drhtanje). Liječnik će Vam reći kako liječiti nizak šećer u krvi i što učiniti primijetite li te znakove upozorenja.

- Porast enzima gušterače, kao što su lipaza i amilaza.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Gubitak tekućine (dehidracija). Veća je vjerojatnost da će do toga doći na početku liječenja i može biti uzrokovano povraćanjem, mučninom i proljevom
- Odgođeno pražnjenje želuca
- Upala žučnog mjehura
- Alergijske reakcije uključujući kožni osip
- Opće loše stanje
- Ubrzan puls.

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Smanjena funkcija bubrega
- Akutno zatajenje bubrega. Znakovi mogu uključivati smanjeni volumen urina, metalni okus u ustima i lako nastajanje modrica.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Zatvor crijeva. Težak oblik zatvora s popratnim simptomima kao što su bol u trbuhu, nadutost, povraćanje itd.
- Kvržice ispod kože koje mogu biti uzrokovane nakupljanjem bjelančevine koja se zove amiloid (kožna amiloidoza, učestalost nuspojave nije poznata).

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ablymico

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ablymico se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije prve primjene:

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Nakon što počnete upotrebljavati brizgalicu:

Brizgalicu možete koristiti mjesec dana ako je čuvate na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Kad brizgalicu ne koristite, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako otopina nije bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ablymico sadrži

- Djelatna tvar je liraglutid. 1 ml otopine za injekciju sadrži 6 mg liraglutida. Jedna napunjena brizgalica sadrži 18 mg liraglutida.
- Drugi sastojci su propilenglikol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, fenol, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za podešavanje pH) te voda za injekcije.

Kako Ablymico izgleda i sadržaj pakiranja

Ablymico je bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Jedna brizgalica sadrži 3 ml otopine i omogućuje isporuku doza od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Ablymico je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 3 ili 5 brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Igle nisu priložene.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

Proizvođač

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Španjolska

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

FARAN S.A.
Τηλ: +30 2106254175

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Upute za uporabu lijeka Ablymico 6 mg/ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prije uporabe Ablymico napunjene brizgalice, **pažljivo pročitajte ove upute.**

Ne koristite brizgalicu ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako se ispravno koristi.

Započnite tako što ćete provjeriti brizgalicu **kako biste bili sigurni da sadrži lijek Ablymico 6 mg/ml**, a zatim pogledajte ilustracije u nastavku kako biste se upoznali s različitim dijelovima brizgalice i s iglom.

Ako ste slijepi ili slabo vidite i ne možete pročitati brojčanik doze na brizgalici, ne koristite ovu brizgalicu bez tuđe pomoći. Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti Ablymico napunjenu brizgalicu.

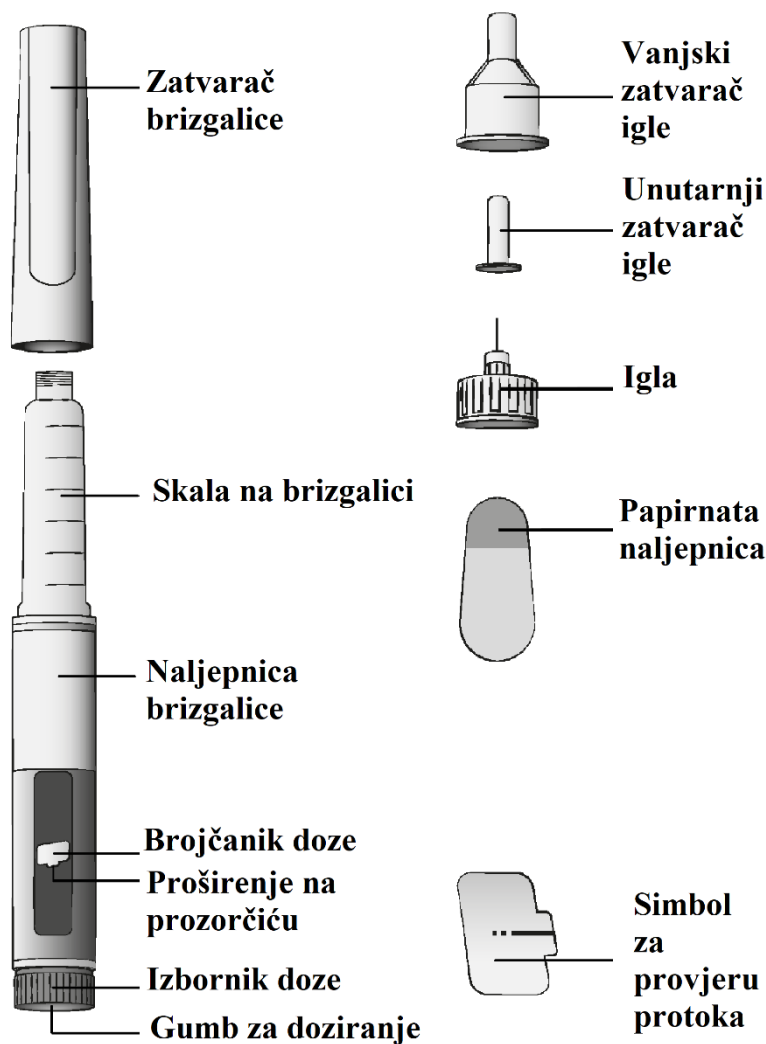
Vaša brizgalica napunjena je brizgalica s mogućnošću odabira doze. Sadrži 18 mg liraglutida i isporučuje doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg. Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G.

Igle nisu priložene u pakiranju.

⚠ Važne informacije

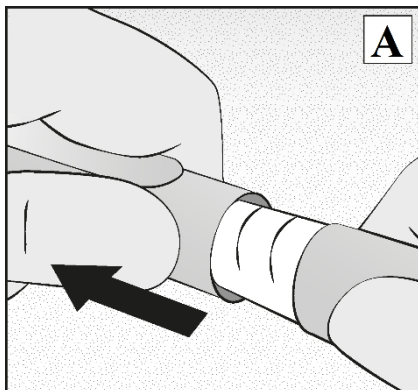
Obratite posebnu pozornost na ove napomene jer su važne za sigurnu uporabu brizgalice.

Ablymico napunjena olovka i igla (primjer)

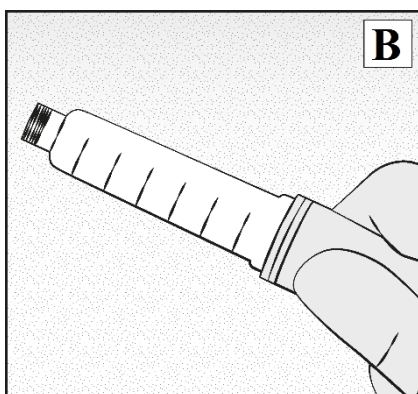


1 Pripremite brizgalicu s novom iglom

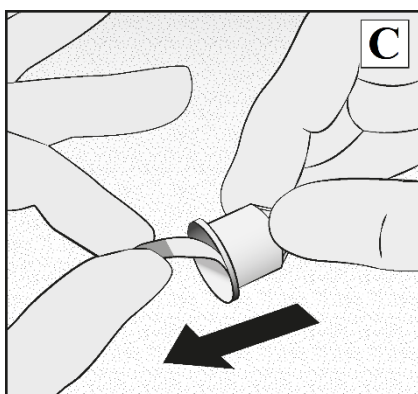
- **Provjerite naziv i obojenu naljepnicu** na brizgalici kako biste bili sigurni da sadrži lijek Ablymico. To je posebno važno ako primjenjujete više od jedne vrste lijeka koji se injicira. Primjena pogrešnog lijeka može naštetiti Vašem zdravlju.
- **Skinite zatvarač brizgalice.**



- **Provjerite da je otopina u brizgalici bistra i bezbojna.** Ne koristite brizgalicu ako otopina izgleda замуćeno.

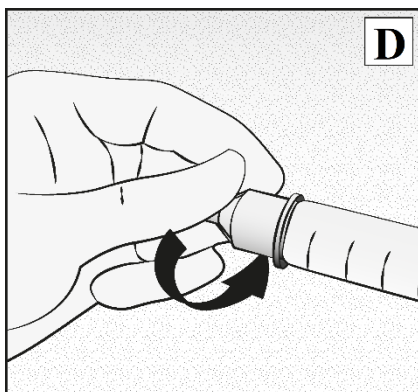


- **Uzmite novu iglu** i otrgnite papirnatu naljepnicu.



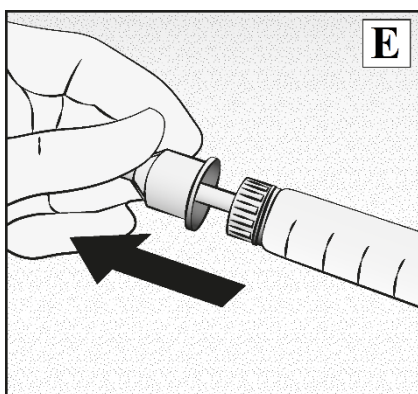
Pobrinite se da je igla ispravno pričvršćena.

- **Pričvrstite iglu ravno na brizgalicu.**
- **Okrećite je sve dok ne bude dobro učvršćena.**



Igla je pokrivena s dva zatvarača. Oba zatvarača morate skinuti. Ako zaboravite skinuti oba zatvarača, **nećete** injicirati nimalo otopine.

- **Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za poslije.** Trebat će Vam nakon injiciranja da na siguran način skinete iglu s brizgalice.



- **Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga u otpad.** Ako ga pokušate vratiti, možete se slučajno ubosti na iglu.

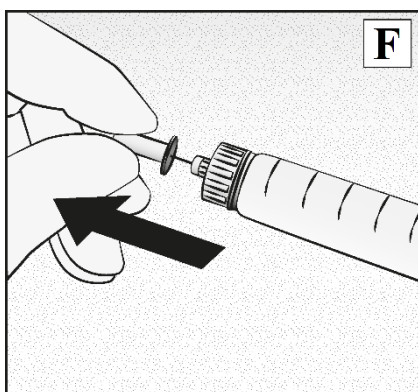
Na vrhu igle može se pojaviti kapljica otopine. To je normalno, ali ipak morate provjeriti protok ako prvi put koristite novu brizgalicu.

Ne pričvršćujte novu iglu na brizgalicu dok niste spremni za primjenu injekcije.

⚠ **Uvijek koristite novu iglu za svaku injekciju.**

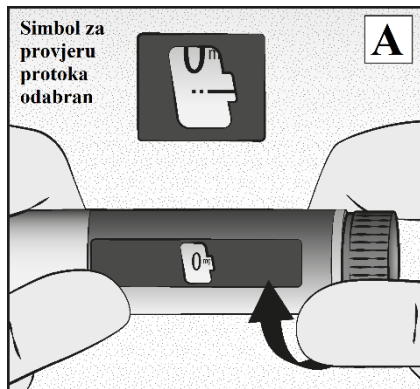
Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju i neispravno doziranje.

⚠ **Nikada ne koristite savijenu ili oštećenu iglu.**



2 Provjerite protok sa svakom novom brizgalicom

- Ako je brizgalica već u upotrebi, prijedite na 3. korak „Odaberite dozu”. Provjerite protok samo **prije prvog injiciranja sa svakom novom brizgalicom**.
- Okrećite izbornik doze do **simbola za provjeru protoka (● ● ■)** odmah nakon 0. Pobrinite se da simbol za provjeru protoka bude točno na sredini proširenja na prozorčiću.



- Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore.

Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok se brojčanik doze ne vrati na 0. Znamenka 0 mora biti točno na sredini proširenja na prozorčiću. Na vrhu igle bi se trebala pojaviti kapljica otopine.

Na vrhu igle može ostati kapljica, ali neće biti injicirana.

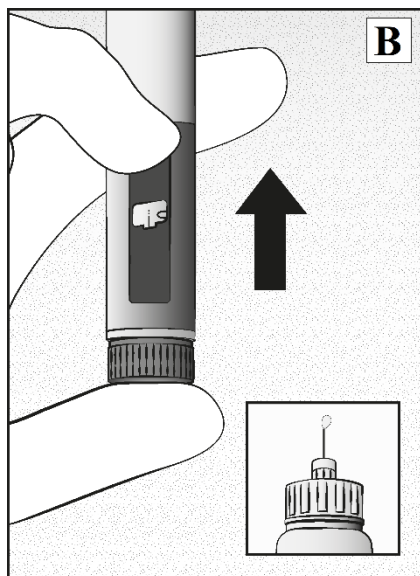
Ako se kapljica ne pojavi, ponovite korak 2 „Provjerite protok sa svakom novom brizgalicom” do šest puta. Ako se kapljica i dalje ne pojavi, promijenite iglu i ponovite korak 2 „Provjerite protok sa svakom novom brizgalicom” još jednom.

Ako se još uvijek ne pojavi kapljica, brizgalicu bacite u otpad i uzmite novu.

⚠ Prije nego prvi put upotrijebite novu brizgalicu **uvijek provjerite da se kapljica pojavila** na vrhu igle. Time se osigurava protok otopine.

Ako se kapljica ne pojavi, **nećete** injicirati nimalo lijeka, iako će se brojčanik doze možda pomicati. **To može značiti da je igla začepljena ili oštećena.**

Ako ne provjerite protok prije prve injekcije svakom novom brizgalicom, možda nećete dobiti propisanu dozu i željeni učinak lijeka Ablymico.



3 Odaberite dozu

- **Okrećite izbornik doze sve dok brojčanik doze ne prikaže Vašu dozu (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ili 3,0 mg).**

Ako ste odabrali pogrešnu dozu, možete okretati izbornik doze unaprijed ili unazad do ispravne doze. Brizgalicom možete odmjeriti najviše 3,0 mg.

Izbornik doze mijenja dozu. Jedino će brojčanik doze pokazati koliko ste mg odabrali po dozi. Možete odabrati do 3,0 mg po dozi. Ako brizgalica sadrži manje od 3,0 mg, brojčanik doze zaustavlja se prije nego se prikaže 3,0. Izbornik doze drugačije „klikne” kad se okreće unaprijed, unazad ili preko broja preostalih mg. Ne brojite „klikove” brizgalice.

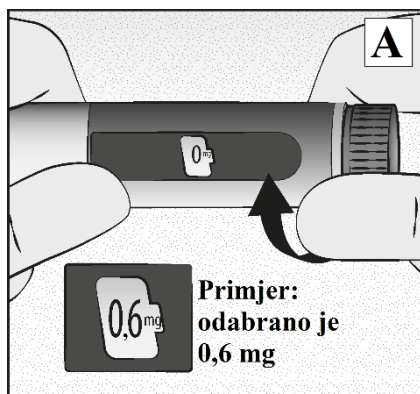
⚠ Prije injiciranja ovog lijeka uvijek koristite brojčanik doze da biste provjerili koliko ste mg odabrali.

Ne brojite „klikove” brizgalice.

Nemojte koristiti skalu na brizgalici. Ona Vam samo pokazuje približno koliko je otopine preostalo u brizgalici.

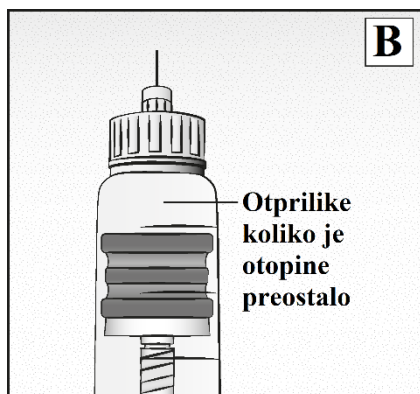
Samo se doze od 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ili 3,0 mg smiju odabrati izbornikom doze.

Odabrana doza mora biti točno na sredini proširenja na prozorčiću kako biste dobili točnu dozu.



Koliko je otopine preostalo?

- **Skala na brizgalici pokazuje Vam približno koliko je otopine preostalo u brizgalici.**



- **Da biste točno vidjeli koliko je otopine preostalo, koristite brojčanik doze: Okrećite izbornik doze sve dok se brojčanik doze ne zaustavi.**

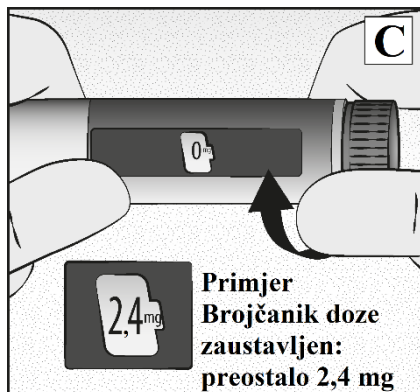
Ako pokazuje 3,0, to znači da je **najmanje 3,0 mg** preostalo u brizgalici. Ako se **brojčanik doze zaustavi prije 3,0 mg**, to znači da nije ostalo dovoljno otopine za cijelu dozu od 3,0 mg.

Ako Vam je potrebno više lijeka nego je preostalo u brizgalici

Dozu možete podijeliti između trenutne i nove brizgalice samo ako Vas je tako uputio ili savjetovao liječnik ili medicinska sestra. Koristite kalkulator za planiranje doza sukladno uputama koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre.

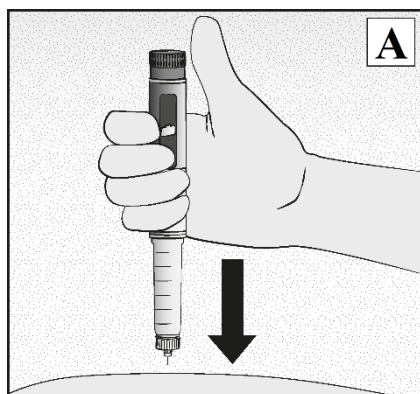
⚠ Budite vrlo pažljivi kako biste ispravno izračunali.

Ako niste sigurni kako podijeliti dozu između dvije brizgalice, odaberite i injicirajte dozu koja Vam je potrebna iz nove brizgalice.

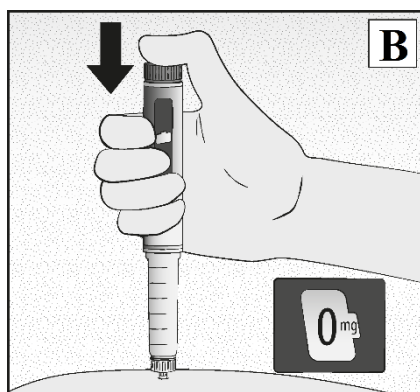


4 Injicirajte dozu

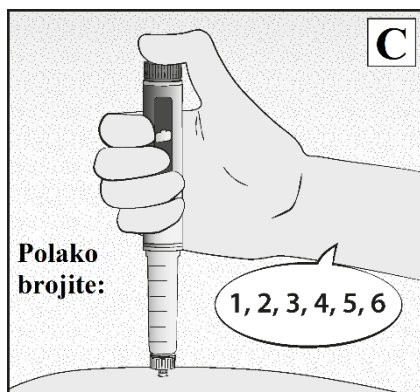
- **Uvedite iglu u kožu** kako Vam je pokazao Vaš liječnik ili medicinska sestra.
- **Provjerite da je brojčanik doze vidljiv.** Ne pokrivajte ga prstima. Time biste mogli prekinuti injiciranje.



- **Pritisnite i držite gumb za doziranje. Gledajte kako se brojčanik doze vraća na 0.** Znamenka 0 mora biti točno na sredini proširenja na prozorčiću. Tada ćete možda čuti ili osjetiti „klik”.
- **Nastavite pritiskati gumb za doziranje pazeći da Vam je igla i dalje uvedena u kožu.**



- **Polako brojite do 6 dok držite gumb za doziranje pritisnutim.**
- Ako iglu izvučete ranije, mogli biste vidjeti mlaz otopine iz vrha igle. U tom slučaju neće se primijeniti puna doza.



- **Izvadite iglu iz kože.** Sada možete pustiti gumb za doziranje.

Ako se na mjestu injiciranja pojavi krv, lagano pritisnite.

Možda ćete vidjeti kapljicu otopine na vrhu igle nakon injiciranja. To je normalno i nema učinka na Vašu dozu.

⚠ **Uvijek motrite brojčanik doze kako biste znali koliko mg ste injicirali.** Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok brojčanik doze ne pokaže 0.

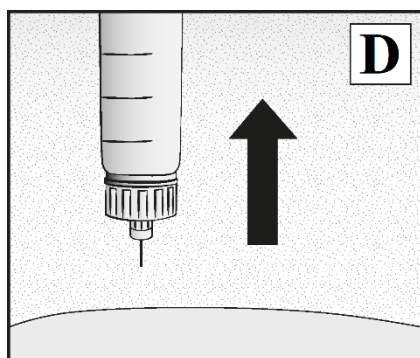
Kako prepoznati začepljenu ili oštećenu iglu?

- Ako se na brojčaniku doze ne pojavi 0 nakon neprestanog pritiskanja gumba za doziranje, možda ste koristili začepljenu ili oštećenu iglu.
- U tom slučaju – niste primili nimalo lijeka – iako se brojčanik doze pomaknuo s početne doze koju ste odabrali.

Kako postupiti sa začepljenom iglom?

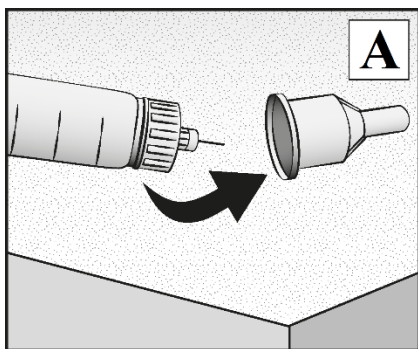
Promijenite iglu kako je opisano u koraku 5 „Nakon injiciranja” i ponovite sve korake počevši od koraka 1 „Pripremite brizgalicu s novom iglom”: Provjerite jeste li odabrali cijelu dozu koju trebate.

Nikada ne dirajte brojčanik doze dok injicirate lijek. Time biste mogli prekinuti injiciranje.

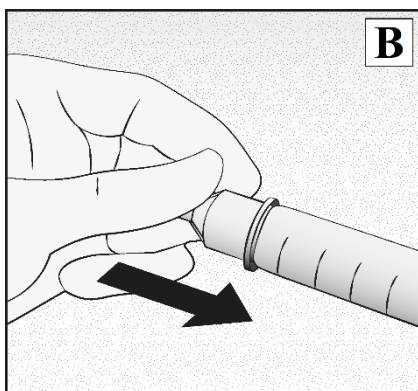


5 Nakon injiciranja

- Nakon **svakog injiciranja uvijek bacite iglu u otpad kako biste osigurali odgovarajuće** injiciranje i spriječili začepljenje igala. Ako je igla začepljena, **nećete** injicirati nimalo lijeka.
- **Uvedite vrh igle u vanjski zatvarač igle** na ravnoj površini ne dodirujući iglu ili vanjski zatvarač igle.



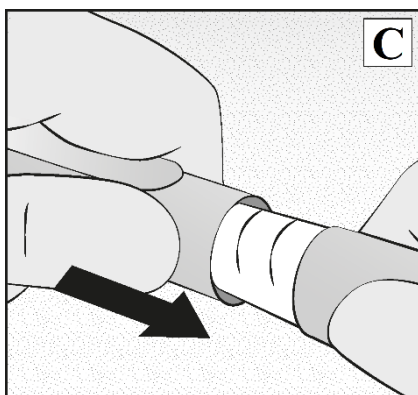
- Kad je igla pokrivena, **pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja.**
- **Odvijte iglu** i pažljivo je bacite u otpad sukladno uputama liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s nacionalnim propisima.



- Nakon svake uporabe **vratite zatvarač brizgalice** na brizgalicu radi zaštite otopine od svjetlosti.

Kad je brizgalica prazna, bacite je u otpad **bez** nataknete igle, sukladno uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s lokalnim propisima.

- ⚠ **Nikada ne pokušavajte vratiti unutarnji zatvarač igle natrag na iglu.**
Mogli biste se ubosti na iglu.
- ⚠ **Uvijek skinite iglu s brizgalice nakon svakog injiciranja.**
Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, istjecanje otopine i neispravno doziranje.



⚠ **Dodatne važne informacije**

- Brizgalicu i igle uvijek čuvajte **izvan pogleda i dohvata drugih**, osobito djece.
- **Nikada ne dijelite** svoju brizgalicu ili igle s drugim osobama.

- Osobe koje skrbe za bolesnika trebaju **biti osobito oprezne pri rukovanju rabljenim iglama** – kako bi spriječile ozljede iglom i prijenos infekcije.
- Svaki dan promijenite mjesto injiciranja kako biste smanjili rizik od nastanka kvržica.

Održavanje brizgalice

- **Ne ostavljajte brizgalicu u vozilu** ili na drugom mjestu gdje može biti prevruće ili prehladno.
- **Nemojte injicirati lijek Ablymico koji je bio zamrznut.** Ako to učinite, možda nećete dobiti željeni učinak ovoga lijeka.
- **Ne izlažite brizgalicu prašini, prljavštini ili tekućini.**
- **Nemojte prati, namakati ili podmazivati svoju brizgalicu.** Možete je očistiti vlažnom krpicom s blagim deterdžentom.
- **Brizgalicu nemojte bacati** niti s njom udarati po tvrdoj površini. Ako Vam ispadne ili mislite da nešto nije u redu s njom, pričvrstite novu iglu i provjerite protok prije injiciranja.
- **Ne pokušavajte ponovno napuniti brizgalicu.** Nakon što se isprazni, morate je baciti u otpad.
- **Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu** ili je rastavljati.