

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ablymico 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 6 mg liraglutide. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide in 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze, isotone oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes; pH = 8,15.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ablymico is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met een aanvankelijke BMI (Body Mass Index) van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie of obstructieve slaapapneu.

Behandeling met Ablymico moet worden gestaakt als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg niet ten minste 5% van zijn aanvankelijke lichaamsgewicht is kwijtgeraakt.

Adolescenten (≥ 12 jaar)

Ablymico kan worden gebruikt als toevoeging aan gezonde voeding en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met:

- obesitas (BMI overeenkomend met $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ voor volwassenen volgens internationale grenswaarden)* en
- lichaamsgewicht boven 60 kg.

Behandeling met Ablymico moet worden gestaakt en heroverwogen als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg of de maximaal verdraagbare dosis niet ten minste 4% van zijn BMI of van de BMI z-score is kwijtgeraakt.

* IOTF (*International Obesity Task Force*) BMI-grenswaarden voor obesitas naar geslacht tussen 12-18 jaar (zie tabel 1), in overeenstemming met de studieopzet van studie 4180, zie rubriek 5.1.

Tabel 1. IOTF BMI-grenswaarden voor obesitas naar geslacht tussen 12–18 jaar

Leeftijd (jaren)	BMI komt overeen met 30 kg/m ² voor volwassenen volgens internationale grenswaarden.	
	Mannen	Vrouwen
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

Kinderen (6 tot < 12 jaar)

Abylmyco is geïndiceerd als toevoeging aan gezonde voeding en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij kinderen van 6 tot < 12 jaar met:

- obesitas (BMI $\geq$ 95^e percentiel)* en
- lichaamsgewicht $\geq$ 45 kg.

Behandeling met Abylmyco moet worden gestaakt en heroverwogen als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg of de maximaal verdraagbare dosis niet ten minste 4% van zijn BMI of van de BMI z-score is kwijtgeraakt.

*CDC BMI-grenswaarden voor obesitas ($\geq$ 95^e percentiel) naar geslacht bij 6 tot < 12-jarigen (zie tabel 2), in overeenstemming met de studieopzet van studie 4392, zie rubriek 5.1.

Tabel 2. BMI-grenswaarden (gewicht in kg/lengthe in m²) voor obesitas ($\geq$ 95^e percentiel) naar geslacht bij kinderen van 6 tot < 12 jaar

Leeftijd (jaren)	Obesitas BMI $\geq$ 95 ^e percentiel	
	Mannen	Vrouwen
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 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De startdosis is 0,6 mg eenmaal daags. De dosis moet worden verhoogd naar 3,0 mg eenmaal daags in stappen van 0,6 mg met tussenpozen van ten minste één week om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verbeteren (zie tabel 3). Als verhoging naar de volgende dosisstap gedurende twee opeenvolgende weken niet wordt verdragen, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen.

Tabel 3. Schema voor dosisverhoging

	Dosis	Weken
Dosisverhoging 4 weken	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Onderhoudsdosis	3,0 mg	

Adolescenten (≥ 12 jaar)

Voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar dient een vergelijkbaar schema voor dosisverhoging te worden toegepast als voor volwassenen (zie tabel 3). De dosis moet worden verhoogd tot 3,0 mg (onderhoudsdosis) of tot de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen.

Kinderen (6 tot < 12 jaar)

Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar dient een vergelijkbaar schema voor dosisverhoging te worden toegepast als voor volwassenen (zie tabel 3). De dosis moet worden verhoogd tot 3,0 mg (onderhoudsdosis) of tot de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen. Liraglutide bij kinderen moet worden geïnitieerd door een arts met ervaring met het behandelen van obesitas bij kinderen.

Gemiste doses

Indien een dosis binnen 12 uur van de gebruikelijke toedieningstijd wordt gemist, moet de patiënt de dosis alsnog zo spoedig mogelijk toedienen. Indien er minder dan 12 uur resteert tot de volgende dosis, moet de patiënt de gemiste dosering niet toedienen en het eenmaaldaagse doseerschema hervatten bij de eerstvolgende geplande dosis. Een gemiste dosering mag niet gecompenseerd worden met de toediening van een extra dosis of met verhoging van de dosering.

Patiënten met diabetes mellitus type 2

Ablymico mag niet worden gebruikt in combinatie met een andere GLP-1-receptoragonist.

Bij het instellen van de behandeling met Ablymico, dient een dosisverlaging van gelijktijdig gebruikte insuline of insulinesecretagogen (zoals sulfonylureumderivaten) te worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van de insuline of insulinesecretagogen aan te passen (zie rubriek 4.4).

Specifieke doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. De therapeutische ervaring bij patiënten van ≥ 75 jaar is beperkt en het gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Ablymico wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), waaronder patiënten met ‘End-Stage’ nierziekte (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Ablymico wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder. De veiligheid en werkzaamheid van liraglutide bij kinderen onder de 6 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Ablymico is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Ablymico wordt eenmaal daags toegediend op een willekeurig tijdstip, onafhankelijk van de maaltijden. Het moet worden geïnjecteerd in de buik, de dij of de bovenarm. De injectieplaats en het injectietijdstip kunnen zonder aanpassing van de dosis worden gewijzigd. Heeft de patiënt het beste tijdstip van de dag eenmaal bepaald dan heeft het echter de voorkeur dat Ablymico op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag wordt geïnjecteerd. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld om de kans op amyloïdafzettingen op de injectieplaats te verminderen (zie rubriek 4.8).

Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Patiënten met hartfalen

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen NYHA-klasse IV (*New York Heart Association*) en liraglutide wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Specifieke doelgroepen

De veiligheid en werkzaamheid van liraglutide voor gewichtsbeheersing zijn niet vastgesteld bij patiënten:

- van 75 jaar of ouder,

- behandeld met andere producten voor gewichtsbeheersing,
- met obesitas secundair aan endocrinologe stoornissen, aan eetstoornissen of aan de behandeling met geneesmiddelen die gewichtstoename kunnen veroorzaken,
- met ernstige nierinsufficiëntie,
- met ernstige leverinsufficiëntie.

Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Omdat het gebruik van liraglutide voor gewichtsbeheersing niet is onderzocht bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie moet het met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er is beperkte ervaring bij patiënten met IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) en diabetische gastroparese. Het gebruik van liraglutide wordt niet aanbevolen bij deze patiënten omdat het in verband wordt gebracht met gastro-intestinale bijwerkingen van voorbijgaande aard waaronder misselijkheid, braken en diarree.

Pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als er een vermoeden van pancreatitis bestaat, moet het gebruik van liraglutide worden gestaakt. Als acute pancreatitis bevestigd is, moet niet opnieuw met liraglutide worden begonnen.

Cholelithiase en cholecystitis

In klinische studies voor gewichtsbeheersing zijn bij patiënten behandeld met liraglutide meer gevallen van cholelithiase en cholecystitis waargenomen dan bij patiënten behandeld met placebo. Het feit dat substantieel gewichtsverlies het risico op cholelithiase en daardoor cholecystitis kan doen toenemen, verklaarde slechts gedeeltelijk het hogere aantal gevallen bij gebruik van liraglutide. Cholelithiase en cholecystitis kunnen leiden tot ziekenhuisopname en cholecystectomy. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van cholelithiase en cholecystitis.

Schildklierandoening

In klinische studies bij diabetes mellitus type 2 werden schildklierbijwerkingen, zoals struma, gemeld in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierandoeningen. Liraglutide moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een schildklierandoening.

Hartslag

Een stijging in de hartfrequentie is waargenomen bij gebruik van liraglutide in klinische studies (zie rubriek 5.1). De hartfrequentie moet regelmatig worden gecontroleerd, in overeenstemming met de gebruikelijke klinische praktijk. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van een verhoogde hartfrequentie (hartkloppingen of het gevoel van een snelkloppend hart in rust). Bij patiënten met een klinisch relevante blijvende stijging van de hartfrequentie in rust, moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt.

Dehydratie

Klachten en symptomen van dehydratie, waaronder nierinsufficiëntie en acuut nierfalen, werden gemeld bij patiënten die behandeld zijn met GLP-1-receptoragonisten. Patiënten die behandeld worden met liraglutide moeten geïnformeerd worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en moeten voorzorgsmaatregelen nemen om een vochttekort te voorkomen.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Patiënten met diabetes mellitus type 2 die liraglutide krijgen in combinatie met insuline en/of sulfonylureumderivaat hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door een dosisverlaging van insuline en/of sulfonylureumderivaat.

Pediatrische patiënten

Episodes van klinisch significante hypoglykemie zijn gemeld bij adolescenten (≥ 12 jaar) die werden behandeld met liraglutide. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van hypoglykemie en de toepasselijke maatregelen.

Hyperglykemie bij insuline-afhankelijke patiënten met diabetes mellitus

Bij patiënten met diabetes mellitus mag liraglutide niet worden gebruikt als een vervanger van insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Liraglutide heeft *in vitro* een zeer laag potentieel getoond voor betrokkenheid bij farmacokinetische interacties met andere werkzame stoffen gerelateerd aan het cytochroom-P450 enzym (CYP450) en plasma-eiwitbinding.

Het licht vertragende effect van liraglutide op de maaglediging kan de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Interactiestudies hebben geen klinisch relevante absorptievertraging getoond, zodat geen dosisaanpassing is vereist.

Interactiestudies zijn uitgevoerd met 1,8 mg liraglutide. Het effect op de snelheid van maaglediging was gelijk voor liraglutide 1,8 mg en 3,0 mg. (paracetamol $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Enkele patiënten die met liraglutide werden behandeld, meldden ten minste één episode van ernstige diarree. Diarree kan de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Er is geen interactiestudie uitgevoerd. Een klinisch relevante interactie met werkzame stoffen met een lage oplosbaarheid of smalle therapeutische index, zoals warfarine, kan niet worden uitgesloten. Bij het instellen van de behandeling met liraglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequentere controle van de INR (internationale genormaliseerde ratio) aanbevolen.

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutide veranderde de blootstelling aan paracetamol niet na een enkelvoudige dosis van 1.000 mg. De $C_{\max}$ van paracetamol daalde met 31% en de mediaanwaarde van de $t_{\max}$ werd vertraagd met maximaal 15 minuten. Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdig gebruik van paracetamol.

Atorvastatine

Liraglutide veranderde de blootstelling aan atorvastatine niet na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine 40 mg. Er is daarom geen dosisaanpassing voor atorvastatine vereist bij gelijktijdig gebruik met liraglutide. De $C_{\max}$ van atorvastatine daalde met 38% en de mediaanwaarde van de $t_{\max}$ werd met liraglutide van 1 uur tot 3 uur vertraagd.

Griseofulvine

Liraglutide veranderde de blootstelling aan griseofulvine niet na toediening van een enkelvoudige dosis griseofulvine 500 mg. De $C_{\max}$ van griseofulvine steeg met 37% terwijl de mediaanwaarde van de $t_{\max}$ ongewijzigd bleef. Er is geen dosisaanpassing vereist voor griseofulvine en andere verbindingen met een lage oplosbaarheid en een hoge permeabiliteit.

Digoxine

De toediening van een enkelvoudige dosis digoxine 1 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van digoxine met 16%; de $C_{\max}$ daalde met 31%. De mediaanwaarde van de $t_{\max}$ van digoxine werd vertraagd van 1 uur tot 1,5 uur. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor digoxine.

Lisinopril

De toediening van een enkelvoudige dosis lisinopril 20 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van lisinopril met 15%; de $C_{\max}$ daalde met 27%. De mediaanwaarde van de $t_{\max}$ van lisinopril werd van 6 uur tot 8 uur vertraagd met liraglutide. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor lisinopril.

Orale anticonceptiva

Liraglutide verlaagde de $C_{\max}$ van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 12% en 13% na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum. De $t_{\max}$ werd met liraglutide vertraagd met 1,5 uur voor beide verbindingen. Er was geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan ethinylestradiol of levonorgestrel. De anticonceptieve werking wordt daarom naar verwachting niet beïnvloed bij gelijktijdig gebruik van liraglutide.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van liraglutide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Liraglutide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of liraglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat de overdracht van liraglutide en metaboliëten met een nauwe structurele verwantschap in de melk laag is. Niet-klinisch onderzoek heeft een aan de behandeling gerelateerde neonatale groeivermindering van zogende jonge ratten aangetoond (zie rubriek 5.3). Wegens gebrek aan ervaring mag liraglutide niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Afgezien van een lichte afname in het aantal levensvatbare innestelingen zijn in dieronderzoek geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Liraglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling met liraglutide kan echter duizeligheid optreden. Wanneer duizeligheid optreedt, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij deelname aan het verkeer of bij het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Liraglutide werd op veiligheid geëvalueerd in 5 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij 5.813 volwassen patiënten met overgewicht of obesitas en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit. Gastro-intestinale bijwerkingen waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling (67,9%) (zie rubriek 'Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen').

Tabel met lijst van de bijwerkingen

In tabel 4 staan de bijwerkingen die zijn gemeld bij volwassenen. De bijwerkingen zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Bijwerkingen gemeld bij volwassenen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypoglykemie*	dehydratie		
Psychische stoornissen		insomnia**			
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid dysgeusie			
Hartaandoeningen			tachycardie		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	misselijkheid braken diarree obstipatie	droge mond dyspepsie gastritis gastro-oesofageale refluxziekte bovenbuikpijn flatulentie oprisping abdominale distentie	pancreatitis*** vertraagde maaglediging****		Ingewanden-obstructie†
Lever- en galaandoeningen		cholelithiase***	cholecystitis***		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		rash	urticaria		huidamyloidose
Nier- en urineweg-aandoeningen				acuut nierfalen nierfunctie verminderd	

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		reacties op de injectieplaats asthenie vermoeidheid	malaise		
Onderzoeken		verhoogde lipase verhoogde amylase			

* Hypoglykemie (op basis van zelf gemelde symptomen door patiënten en niet bevestigd door meting van bloedglucose) gemeld bij patiënten zonder diabetes mellitus type 2 en behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging. Zie rubriek 'Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen' voor meer informatie.

** Insomnia werd voornamelijk gezien tijdens de eerste 3 maanden van behandeling.

*** Zie rubriek 4.4.

**** Uit gecontroleerde klinische fase 2-, 3a- en 3b-studies.

† ADR (Adverse Drug Reaction) afkomstig van postmarketingbronnen.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Hypoglykemie bij patiënten zonder diabetes mellitus type 2

In klinische studies bij patiënten met obesitas of overgewicht zonder diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging, zijn geen ernstige hypoglykemische episoden gemeld (waarbij hulp van derden nodig was). Symptomen van hypoglykemische episoden werden gemeld door 1,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en door 1,1% van de patiënten behandeld met placebo; deze episoden werden echter niet bevestigd door bloedglucosemetingen. De meeste episoden waren mild van aard.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

In een klinische studie bij patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging, werd ernstige hypoglykemie (waarbij hulp van derden nodig was) gemeld door 0,7% van de patiënten behandeld met liraglutide en alléén bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met sulfonylureumderivaten. Bij deze patiënten werd ook gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie gemeld door 43,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en 27,3% van de patiënten behandeld met placebo. Van de patiënten die niet gelijktijdig met sulfonylureumderivaten werden behandeld, maakte 15,7% van de patiënten behandeld met liraglutide en 7,6% van de patiënten behandeld met een placebo melding van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemische episoden (gedefinieerd als plasmaglucoze $\leq 3,9$ mmol/l in combinatie met symptomen).

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 behandeld met insuline

In een klinische studie bij patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met insuline en liraglutide 3,0 mg/dag in combinatie met dieet en lichaamsbeweging en maximaal 2 OAD's was ernstige hypoglykemie gemeld (waarbij hulp van derden nodig was) bij 1,5% van de patiënten behandeld met liraglutide 3,0 mg/dag. In deze studie werd bij 47,2% van de patiënten die behandeld werden met liraglutide 3,0 mg/dag en bij 51,8% van de patiënten die behandeld werden met placebo gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie (gedefinieerd als plasmaglucoze $\leq 3,9$ mmol/l in combinatie met symptomen) gemeld. Van de patiënten die gelijktijdig met sulfonylureumderivaten werden behandeld, maakte 60,9% van de patiënten behandeld met liraglutide 3,0 mg/dag en 60,0% van de patiënten behandeld met een placebo melding van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemische episoden.

Gastro-intestinale bijwerkingen

De meeste gastro-intestinale bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en voorbijgaand van aard, en de meeste leidden niet tot staken van de behandeling. De bijwerkingen deden zich meestal voor tijdens de eerste weken van behandeling en namen bij voortzetting van de behandeling binnen enkele dagen of weken af.

Patiënten ≥ 65 jaar ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Acuut nierfalen

Bij patiënten behandeld met GLP-1-receptoragonisten zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld. De meeste meldingen betroffen patiënten die last hadden van misselijkheid, braken of diarree met volumedepletie als gevolg (zie rubriek 4.4).

Allergische reacties

Een klein aantal gevallen van anafylactische reacties met symptomen zoals hypotensie, palpitaties, dyspneu en oedeem zijn gemeld na het in de handel brengen van liraglutide. Anafylactische reacties zijn potentieel levensbedreigend. Als het vermoeden bestaat van een anafylactische reactie moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3)

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met liraglutide. Deze reacties waren meestal mild en voorbijgaand van aard en de meeste verdwenen tijdens het voortzetten van de behandeling.

Tachycardie

In klinische studies werd tachycardie gemeld bij 0,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en bij 0,1% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste episoden waren mild of matig ernstig van aard. De episoden stonden op zichzelf en de meeste verdwenen tijdens het voortzetten van de behandeling vanzelf.

Huidamyloïdose

Huidamyloïdose kan optreden op de injectieplaats (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

In een klinische studie uitgevoerd bij adolescenten van 12 tot 18 jaar met obesitas werden 125 patiënten blootgesteld aan liraglutide gedurende 56 weken.

Over het algemeen waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de adolescenten met obesitas vergelijkbaar met die waargenomen bij de volwassen populatie. Braken kwam tweemaal zo vaak voor bij adolescenten in vergelijking met volwassenen.

Het percentage patiënten dat ten minste één episode van klinisch significante hypoglykemie meldde, was hoger met liraglutide (1,6%) vergeleken met placebo (0,8%). Tijdens het onderzoek traden geen ernstige hypoglykemische episoden op.

In een klinische studie uitgevoerd bij kinderen van 6 tot < 12 jaar met obesitas (studie 4392) werden 56 patiënten blootgesteld aan liraglutide gedurende 56 weken.

Over het algemeen waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de kinderen met obesitas vergelijkbaar met die waargenomen bij de adolescenten en volwassen populatie.

Kinderen rapporteerden meer gastro-intestinale bijwerkingen in zowel de liraglutide- als de placebogroepen in vergelijking met adolescenten en volwassenen. Daarbij werd een tweevoudige toename van braken gezien bij kinderen in vergelijking met adolescenten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies en na het in de handel brengen zijn overdoseringen met liraglutide gemeld van maximaal 72 mg (24 maal de aanbevolen dosis voor gewichtsbeheersing). Meldingen betroffen ernstige misselijkheid, ernstig braken en ernstige hypoglykemie.

In geval van een overdosis moet de aangewezen ondersteunende behandeling worden gestart afhankelijk van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. De patiënt moet worden geobserveerd op klinische verschijnselen van dehydratie en de bloedglucose moet worden gemonitord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1-agonisten (GLP-1-agonisten).
ATC-code: A10BJ02.

Werkingsmechanisme

Liraglutide is een geacyleerd humaan glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) analoog met 97% aminozuur-sequentiehomologie met endogeen humaan GLP-1. Liraglutide bindt zich aan de GLP-1-receptor (GLP-1R) en activeert deze.

GLP-1 speelt een fysiologische rol bij de regulatie van eetlust en voedselinname, maar het precieze werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk. In dierstudies heeft perifere toediening van liraglutide geleid tot opname in specifieke hersendelen die betrokken zijn bij het reguleren van de eetlust, waarbij liraglutide via specifieke activatie van de GLP-1R het verzadigingsgevoel verhoogde en belangrijke hongersignalen verminderde, en leidde op die manier tot een lager lichaamsgewicht.

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking op specifieke locaties in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. In muismodellen voor atherosclerose voorkwam liraglutide progressie van aortaplaque en verminderde ontsteking in de plaque. Daarbij had liraglutide een gunstig effect op plasmalipides. Liraglutide verminderde niet de grootte van reeds aanwezige plaques.

Farmacodynamische effecten

Liraglutide verlaagt het lichaamsgewicht bij mensen voornamelijk door verlies van vetmassa waarbij de relatieve afname van visceraal vet groter is dan onderhuids vetverlies. Liraglutide reguleert de eetlust door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van trek en honger te verlagen, waardoor een verlaging van de voedselinname wordt bereikt. Liraglutide leidt niet tot een hoger energieverbruik vergeleken met placebo.

Liraglutide stimuleert de insulinesecretie en verlaagt de glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier wat leidt tot verlaging van nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. De glucoseverlaging is geprononceerder bij patiënten met prediabetes en diabetes dan bij patiënten met normoglykemie. Klinische studies suggereren dat liraglutide de bètacelfunctie verbetert en handhaaft, volgens HOMA-B en de pro-insuline/insulineratio.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van liraglutide voor gewichtsbeheersing in combinatie met een lagere calorie-inname en verhoogde lichamelijke activiteit zijn onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies bij in totaal 5.358 volwassen patiënten.

- **Studie 1 (SCALE obesitas & prediabetes - 1839):** een totaal van 3.731 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) en dyslipidemie en/of hypertensie werden ingedeeld op hun prediabetes status ten tijde van screening en op hun BMI-uitgangswaarde ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ of $< 30 \text{ kg/m}^2$). Alle 3.731 patiënten werden gerandomiseerd naar 56 weken behandeling. De 2.254 patiënten met status prediabetes ten tijde van screening werden gerandomiseerd naar 160 weken behandeling. Beide behandelperioden werden gevolgd door een 12-weken durende geneesmiddel-/placebo-vrije observationele follow-upperiode. Leefstijlinterventie in de vorm van een energiebeperkt dieet en lichaamsbeweging onder begeleiding, vormde de achtergrondbehandeling bij alle patiënten. Het 56-weken durende deel van studie 1 beoordeelde het gewichtsverlies bij alle 3.731 gerandomiseerde patiënten (2.590 voltooiden de studie). Het 160-weken durende deel van studie 1 beoordeelde de tijd tot de aanvang van diabetes type 2 bij de 2.254 gerandomiseerde patiënten met status prediabetes (1.128 voltooiden de studie).
- **Studie 2 (SCALE diabetes - 1922):** een studie van 56 weken waarin het gewichtsverlies werd onderzocht bij 846 gerandomiseerde patiënten (628 voltooiden de studie) met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende glykemische controle. (HbA1c bereik 7–10%). De voorafgaande behandeling bij aanvang van de studie was ofwel alleen dieet en lichaamsbeweging, ofwel metformine, een sulfonyleureumderivaat of een glitazon als monotherapie of een combinatie van deze geneesmiddelen.
- **Studie 3 (SCALE slaapapneu - 3970):** een studie van 32 weken waarin de ernst van slaapapneu en gewichtsverlies werd onderzocht bij 359 gerandomiseerde patiënten (276 voltooiden de studie) met obesitas en matig ernstige of ernstige obstructieve slaapapneu.
- **Studie 4 (SCALE onderhoud - 1923):** een studie van 56 weken waarin behoud van lichaamsgewicht en gewichtsverlies werd onderzocht bij 422 gerandomiseerde patiënten (305 voltooiden de studie) met obesitas of overgewicht met hypertensie of dyslipidemie na een voorafgaand gewichtsverlies van $\geq 5\%$ op een caloriearm dieet.

Lichaamsgewicht

Superieure gewichtsafname werd bereikt met liraglutide in vergelijking met placebo bij patiënten met obesitas/overgewicht in alle onderzochte studiepopulaties. In alle studiepopulaties bereikten meer patiënten $\geq 5\%$ en $> 10\%$ gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo (tabellen 5–7). In het 160-weken durende deel van studie 1 trad het gewichtsverlies voornamelijk op in het eerste jaar en hield gedurende 160 weken aan. In studie 4 behielden meer patiënten het gewichtsverlies van vóór het instellen van de behandeling met liraglutide dan met placebo (respectievelijk 81,4% en 48,9%).

Specifieke gegevens over gewichtsverlies, respondenten, tijdsduur en cumulatieve distributie van gewichtsverandering (%) voor de studies 1–4 worden weergegeven in de tabellen 5–9 en de afbeeldingen 1, 2 en 3.

Gewichtsverlies na 12 weken behandeling met liraglutide (3,0 mg)

Vroege respondenten werden gedefinieerd als patiënten die $\geq 5\%$ gewichtsverlies behaalden na 12 weken behandeling met liraglutide (dosisverhogingsschema van 4 weken en onderhoudsdosis van 12 weken). In het 56-weken durende deel van studie 1 behaalde 67,5% van de patiënten $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken. In studie 2 behaalde 50,4% van de patiënten $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken. Bij voortzetting van de behandeling met liraglutide, wordt bij 86,2% van deze vroege respondenten een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ voorspeld en bij 51% een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ na 1 jaar behandeling. Het voorspelde gemiddelde gewichtsverlies bij vroege respondenten na 1 jaar behandeling is 11,2% ten opzichte van hun gewicht bij aanvang (9,7% voor mannen en 11,6% voor vrouwen). Van de patiënten die een gewichtsverlies van $< 5\%$ behaalden na 12 weken behandeling met liraglutide, is het percentage patiënten dat geen gewichtsverlies van $\geq 10\%$ behaalde na 1 jaar behandeling 93,4%.

Glykemische controle

Behandeling met liraglutide verbeterde significant de glykemische parameters in alle subgroepen met normoglykemie, prediabetes en diabetes mellitus type 2. In het 56-weken durende deel van studie 1 ontwikkelden minder patiënten behandeld met liraglutide diabetes mellitus type 2 dan patiënten behandeld met placebo (0,2% vs. 1,1%). Bij meer patiënten met status prediabetes bij aanvang was er geen sprake meer van prediabetes vergeleken met behandeling met placebo (69,2% vs. 32,7%). In het 160-weken durende deel van studie 1 was het primaire effectiviteitseindpunt het aantal patiënten met aanvang van diabetes mellitus type 2, dit werd beoordeeld als de tijd tot aanvang van diabetes mellitus type 2. Bij week 160, terwijl ondertussen een behandeling gevolgd werd, werd bij 3% van de met liraglutide behandelde en bij 11% van de met placebo behandelde patiënten de diagnose diabetes mellitus type 2 gesteld. De geschatte tijd tot vaststelling van aanvang van diabetes mellitus type 2 was bij patiënten behandeld met 3,0 mg liraglutide 2,7 maal langer dan met placebo (95% betrouwbaarheidsinterval van [1,9; 3,9]). De hazard ratio voor het risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 was 0,2 voor liraglutide vergeleken met placebo.

Cardiometabole risicofactoren

Bij behandeling met liraglutide was de verbetering van de systolische bloeddruk en tailleomtrek significant hoger dan bij behandeling met placebo (tabel 5, 6 en 7).

Apneu-hypopneu-index (AHI)

Behandeling met liraglutide verlaagde significant de ernst van obstructieve slaapapneu zoals vastgesteld door de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de AHI in vergelijking met placebo (tabel 8).

Tabel 5. Studie 1: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht, glykemische en cardiometabole parameters in week 56

	Liraglutide (n = 2.437)		Placebo (n = 1.225)		Liraglutide vs. placebo
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95%-BI)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95%-BI)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Glykemie en cardiometabole factoren					
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolische bloeddruk, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolische bloeddruk, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Tailleomtrek, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

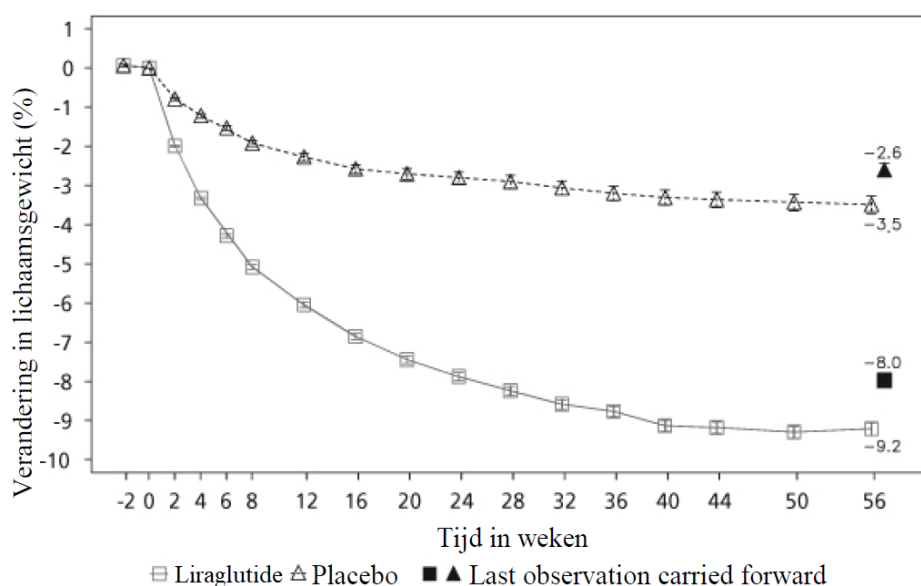
Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA_{1c}, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucoze. SD=standaarddeviatie.

Tabel 6. Studie 1: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in het lichaamsgewicht, glykemische status en cardiometabole parameters in week 160

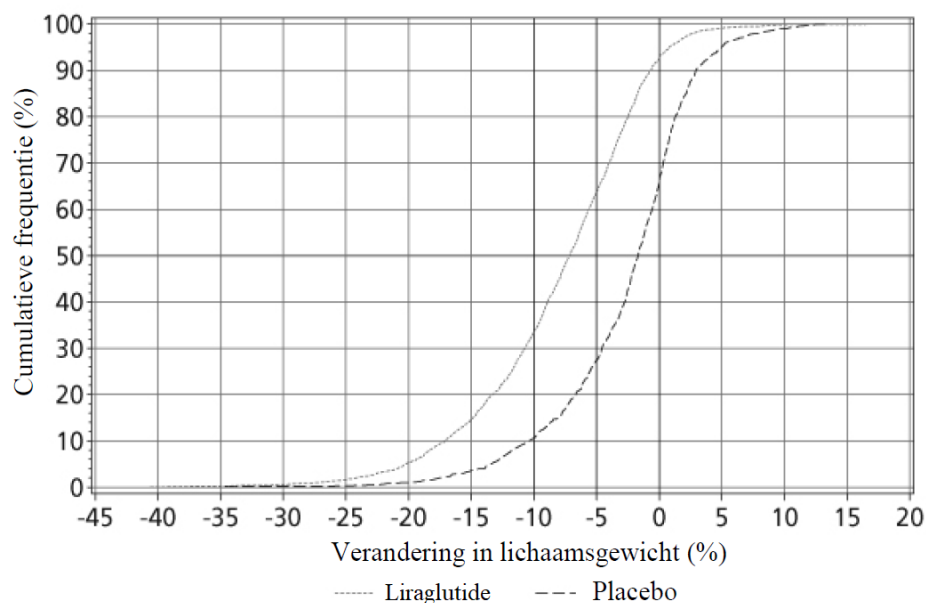
	Liraglutide (n = 1.472)	Placebo (n = 738)	Liraglutide vs. placebo		
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Gemiddelde verandering in week 160, % (95%-BI)	-6,2	-1,8	-4.3** (-4,9; -3,7)		
Gemiddelde verandering in week 160, kg (95%-BI)	-6,5	-2,0	-4.6** (-5,3; -3,9)		
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 160, % (95%-BI)	49,6	23,4	3.2** (2,6; 3,9)		
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 160, % (95%-BI)	24,4	9,5	3.1** (2,3; 4,1)		
Glykemie en cardiometabole factoren					
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring	
HbA1c, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolische bloeddruk, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolische bloeddruk, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Tailleomtrek, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA1c, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden. Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 160 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingstegenstellingen in week 160 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ $> 10\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucose. SD=standaarddeviatie.



Gemeten waarden bij patiënten die elk gepland bezoek voltooiden

Afbeelding 1. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht (%) in de tijd in studie 1 (0-56 weken)



Last observation carried forward

Afbeelding 2. Cumulatieve distributie van gewichtsverandering (%) na 56 weken behandeling in studie 1

Tabel 7. Studie 2: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht, glykemische en cardiometabole parameters in week 56

	Liraglutide (n = 412)		Placebo (n = 211)		Liraglutide vs. placebo
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95%-BI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95%-BI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glykemie en cardiometabole factoren					
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring	
HbA1c, %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolische bloeddruk, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolische bloeddruk, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Tailleomtrek, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; 2,2)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA1c, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ $> 10\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucoze. SD=standaarddeviatie.

Tabel 8. Studie 3: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht en apneu-hypopneu-index in week 32

	Liraglutide (n = 180)		Placebo (n = 179)		Liraglutide vs. placebo
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Gemiddelde verandering in week 32, % (95%-BI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Gemiddelde verandering in week 32, kg (95%-BI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 32, % (95%-BI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 32, % (95%-BI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring	
Apneu-hypopneu-index, episoden/uur	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 32 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 32 zijn geschatte behandelingsverschillen (95%-BI). Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van ≥ 5/> 10% worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'.

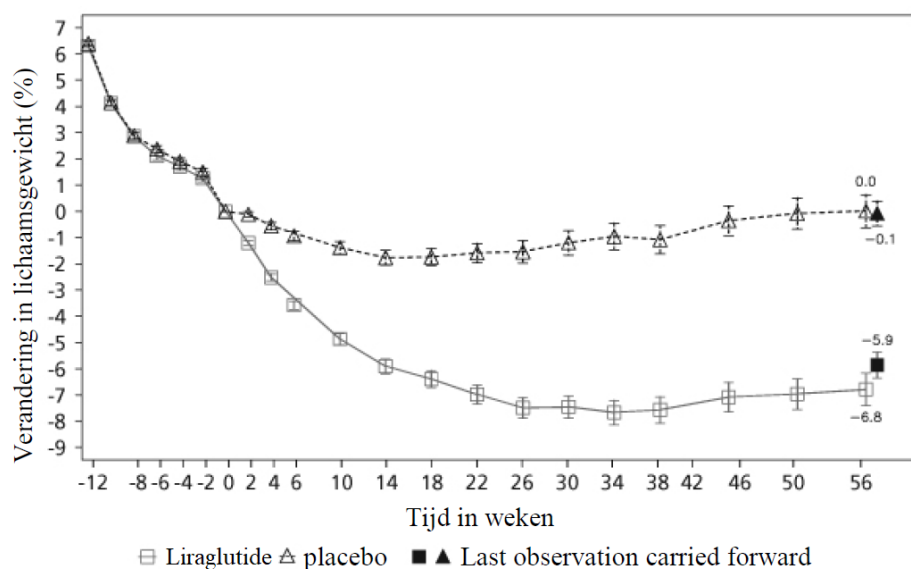
* p < 0,05. ** p < 0,0001. BI=betrouwbaarheidsinterval. SD=standaarddeviatie.

Tabel 9. Studie 4: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht in week 56

	Liraglutide (n = 207)		Placebo (n = 206)		Liraglutide vs. placebo
Uitgangswaarde, kg (SD)	100,7	(20,8)	98,9	(21,2)	-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95%-BI)	-6,3		-0,2		-6,1** (-7,5; -4,6)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95%-BI)	-6,0		-0,2		-5,9** (-7,3; -4,4)
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	50,7		21,3		3,8** (2,4; 6,0)
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 56, % (95%-BI)	27,4		6,8		5,1** (2,7; 9,7)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van ≥ 5/> 10% worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'.

** p < 0,0001. BI=betrouwbaarheidsinterval. SD=standaarddeviatie.



Gemeten waarden bij patiënten die elk gepland bezoek voltooiden

Afbeelding 3. Verandering t.o.v. randomisatie (week 0) in lichaamsgewicht (%) in tijd in studie 4

Voorafgaand aan week 0 werden patiënten alleen behandeld met een caloriearm dieet en lichaamsbeweging. In week 0 werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met liraglutide of placebo.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met liraglutide antilichamen tegen liraglutide ontwikkelen. In klinische studies ontwikkelde 2,5% van de patiënten behandeld met liraglutide antilichamen tegen liraglutide. De vorming van antilichamen is niet in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid van liraglutide.

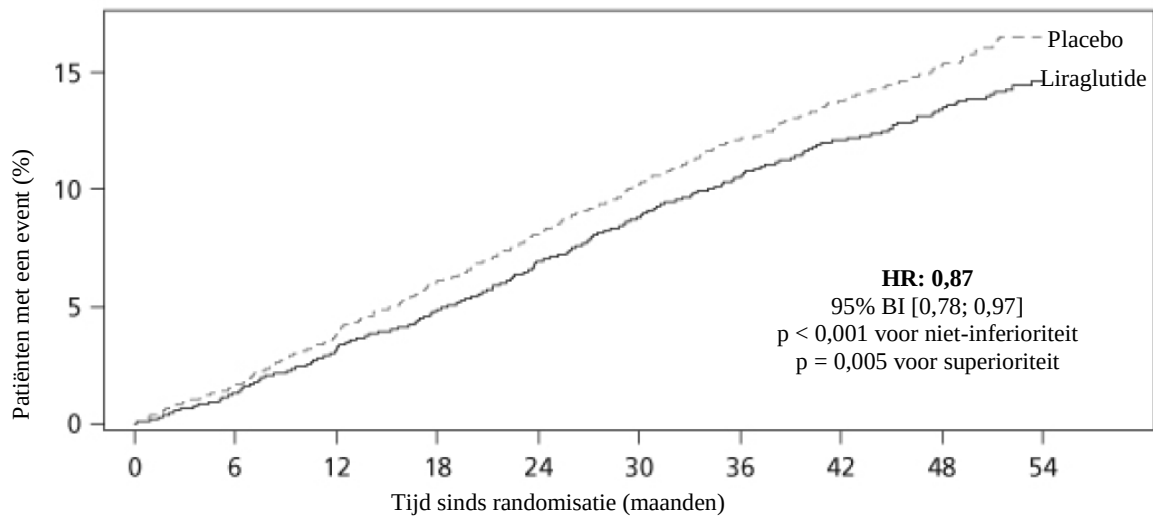
Cardiovasculaire evaluatie

Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen werden beoordeeld door een externe onafhankelijke groep deskundigen en gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en cardiovasculair overlijden. In alle klinische langetermijnstudies met liraglutide werden 6 ernstige cardiovasculaire bijwerkingen vastgesteld bij patiënten behandeld met liraglutide en 10 bij patiënten behandeld met placebo. De risicoverhouding en 95%-BI is 0,33 [0,12; 0,90] voor liraglutide versus placebo. Een gemiddelde stijging in hartfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde met 2,5 slagen per minuut (variërend tussen de verschillende studies van 1,6 tot 3,6 slagen per minuut) is waargenomen in klinische fase 3-studies met liraglutide. De hartfrequentie was na ongeveer 6 weken het hoogst. Het klinische langetermijneffect van deze gemiddelde stijging in hartfrequentie is niet vastgesteld. De verandering in hartfrequentie was omkeerbaar nadat behandeling met liraglutide werd gestaakt (zie rubriek 4.4).

De Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) studie includeerde 9.340 patiënten met onvoldoende gereguleerd diabetes mellitus type 2. Bij de overgrote meerderheid hiervan was een cardiovasculaire aandoening vastgesteld. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel liraglutide op een dagelijkse dosis tot 1,8 mg (4.668) of aan placebo (4.672), beide met op de achtergrond standaardbehandeling.

De duur van de observatie was tussen 3,5 en 5 jaar. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². De gemiddelde HbA_{1c} uitgangswaarde was 8,7 en deze was na 3 jaar verbeterd bij 1,2% van de patiënten toegewezen aan liraglutide en bij 0,8% van de patiënten toegewezen aan placebo. Het primaire eindpunt was de tijd sinds randomisering tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major adverse cardiovascular events* - MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte.

Liraglutide verlaagde significant het aantal ernstige cardiovasculaire aandoeningen (primair eindpunt events, MACE) versus placebo (3,41 versus 3,90 per 100 patiëntjaren observatie bij respectievelijk liraglutide en placebogroepen) met een risicovermindering van 13%, HR 0,87, [0,78; 0,97] [95%-BI] ($p = 0,005$) (zie Afbeelding 4).



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

FAS: volledige analyse-set.

FAS: volledige analyse-set

Afbeelding 4: Kaplan Meier plot van tijd tot eerste MACE – FAS populatie

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide versus placebo op gewichtsverlies bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met obesitas werden vergeleken, was liraglutide superieur aan placebo wat betreft gewichtsafname (beoordeeld als BMI-standaarddeviatiescore) na 56 weken behandeling (tabel 10).

Een BMI-verlaging van $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ werd door een groter deel van de patiënten bereikt met liraglutide dan met placebo. Ook was er een grotere verlaging van gemiddelde BMI en gemiddeld lichaamsgewicht (tabel 10). Na een follow-up periode van 26 weken zonder studiemedicatie werd gewichtstoename waargenomen bij liraglutide versus placebo (tabel 10).

Tabel 10 Studie 4180: Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht en BMI in week 56 en verandering in BMI SDS van week 56 tot week 82

	Liraglutide (N = 125)	Placebo (N = 126)	Liraglutide vs. placebo
BMI SDS			
Uitgangswaarde, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Gemiddelde verandering in week 56, % (95%-BI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Week 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Gemiddelde verandering van week 56 tot 82, BMI SDS (95%-BI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Lichaamsgewicht			

	Liraglutide (N = 125)	Placebo (N = 126)	Liraglutide vs. placebo
Uitgangswaarde, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95%-BI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95%-BI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Uitgangswaarde, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Gemiddelde verandering in week 56, kg/m ² (95%-BI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Percentage patiënten met $\geq 5\%$ verlaging van de BMI-uitgangswaarde in week 56, % (95%-BI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Percentage patiënten met $\geq 10\%$ verlaging van de BMI-uitgangswaarde in week 56, % (95%-BI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Volledige analyseset. Voor BMI SDS, lichaamsgewicht en BMI zijn uitgangswaarden gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingencontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingenverschillen. Voor BMI SDS is de waarde in week 56 gemiddelden, veranderingen van week 56 naar week 82 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingencontrasten in week 82 zijn geschatte behandelingenverschillen. Voor het percentage patiënten dat $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ BMI-uitgangswaarde verliest, worden geschatte odds ratio's weergegeven. Ontbrekende waarnemingen werden ingevoerd vanuit de placebo-arm op basis van J2R (*Jump to reference*) meervoudige ($\times 100$) imputatie benadering.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. BI = betrouwbaarheidsinterval. SD = standaarddeviatie.

Op basis van verdraagbaarheid bleven 103 patiënten (82,4%) na dosisverhoging op een dosis van 3,0 mg, bleven 11 patiënten (8,8%) na dosisverhoging op een dosis van 2,4 mg, bleven 4 patiënten (3,2%) na dosisverhoging op een dosis van 1,8 mg, bleven 4 patiënten (3,2%) na dosisverhoging op een dosis van 1,2 mg, en bleven 3 patiënten (2,4%) op een dosis van 0,6 mg.

Na 56 weken behandeling werden geen effecten op de groei of puberale ontwikkeling gevonden.

Een 16-weken dubbelblinde, 36 weken open-labelstudie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide bij pediatrische patiënten met het Prader-Willi-syndroom en obesitas te evalueren. De studie includeerde 32 patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar oud (deel A) en 24 patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar oud (deel B). De patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met liraglutide of placebo. Patiënten met een lichaamsgewicht onder 45 kg begonnen dosisverhoging met een lagere dosis; 0,3 mg in plaats van 0,6 mg en de dosis werd verhoogd tot een maximale dosis van 2,4 mg.

Het verwachte behandelingenverschil op basis van de gemiddelde BMI SDS na 16 weken (deel A: -0,20 versus -0,13, deel B: -0,50 versus -0,44) en 52 weken (deel A: -0,31 versus -0,17, deel B: -0,73 versus -0,67) was vergelijkbaar tussen liraglutide en placebo.

Er werden in de studie geen extra veiligheidsoverwegingen gezien.

In een 56-weken durende dubbelblinde studie werden 82 kinderen, 6 tot < 12 jaar, met obesitas gerandomiseerd 2:1 naar eenmaal daags liraglutide 3,0 mg of placebo. Alle patiënten kregen begeleiding bij gezonde voeding en fysieke activiteit gedurende de studie.

Aan het einde van de behandeling (week 56) was de verbetering in BMI met liraglutide superieur en klinisch betekenisvol in vergelijking met placebo (zie tabel 11). Bovendien bereikte een groter deel van de patiënten $\geq 5\%$ BMI reductie met liraglutide vergeleken met placebo (zie tabel 11).

Tabel 11 SCALE KIDS 4392: Resultaten in week 56

	Liraglutide (N = 56)	Placebo (N = 26)	Liraglutide vs. placebo
BMI			
Uitgangswaarde gemiddelde BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde, % (95%-BI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56; -3,24)
Percentage patiënten met $\geq 5\%$ verlaging van de BMI-uitgangswaarde in week 56, OR (95%-BI)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36; 28,79)
Lichaamsgewicht			
Uitgangswaarde gemiddeld lichaamsgewicht, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde, % (95%-BI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39; -3,34)

BMI: body mass index, SD: standaarddeviatie, BI: betrouwbaarheidsinterval.

Voor BMI en lichaamsgewicht zijn uitgangswaarden gemiddelden, verandering t.o.v. uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelverschillen in week 56 zijn geschatte behandelverschillen. Voor het percentage patiënten dat $\geq 5\%$ BMI-uitgangswaarde verliest, worden geschatte odds ratio's weergegeven.

ANCOVA: de uitkomsten in week 56 werden geanalyseerd door middel van een analyse van het covariantiemodel met gerandomiseerde behandeling, stratificatiegroepen (gender en Tanner-stadium bij start) en de interactie tussen stratificatiegroepen als factoren en start van het respectievelijke eindpunt als covariant. RD-MI: ontbrekende waarnemingen werden van teruggehaalde deelnemers op basis van meervoudige (1.000 $\times$) imputatiebenadering ingevoerd ongeacht de gerandomiseerde behandelarm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van liraglutide na subcutane toediening is traag. Maximale concentraties worden ongeveer 11 uur na toediening bereikt. De gemiddelde steady-state-concentratie van liraglutide ($AUC_{\tau/24}$) was circa 31 nmol/l bij obese patiënten (BMI 30-40 kg/m²) na toediening van 3 mg liraglutide. Blootstelling aan liraglutide nam proportioneel toe met de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid van liraglutide na subcutane toediening bedraagt ongeveer 55%.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume na subcutane toediening bedraagt 20-25 l (voor personen met een gewicht van ongeveer 100 kg). Liraglutide wordt in grote mate ($> 98\%$) gebonden aan plasma-eiwit.

Biotransformatie

Gedurende 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis [³H]-liraglutide aan gezonde personen, was de meest voorkomende component in plasma het intacte liraglutide. Er werden in geringere mate twee metabolieten in plasma aangetroffen ($\leq 9\%$ en $\leq 5\%$ van de totale blootstelling aan plasmaradioactiviteit).

Eliminatie

Liraglutide wordt endogeen gemetaboliseerd op een vergelijkbare manier als grote eiwitten, zonder een specifiek orgaan als belangrijkste eliminatieweg. Na een dosis van [³H]-liraglutide werd geen intacte liraglutide aangetroffen in urine of feces. Slechts een klein gedeelte van de toegediende radioactiviteit werd als aan liraglutide verwante metabolieten uitgescheiden in urine of feces

(respectievelijk 6% en 5%). De radioactiviteit in urine en feces werd hoofdzakelijk gedurende de eerste 6-8 dagen uitgescheiden en kwam overeen met respectievelijk drie kleinere metabolieten.

De gemiddelde klaring na subcutane toediening van liraglutide bedraagt ca. 0,9-1,4 l/uur met een eliminatiehalfwaardetijd van ca. 13 uur.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

Op basis van de resultaten van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens over patiënten met obesitas of overgewicht (18 tot 82 jaar), had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van liraglutide. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Geslacht

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyses, hadden vrouwen een 24% lagere voor gewicht gecorrigeerde liraglutideklaring dan mannen. Op basis van blootstellingsgegevens is een dosisaanpassing voor geslacht niet nodig.

Ras

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met obesitas of overgewicht uit blanke, zwarte, Aziatische en Latijns-Amerikaanse/Amerikaanse groepen, had ras geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van liraglutide.

Lichaamsgewicht

De blootstelling aan liraglutide neemt af met een toename in de uitgangswaarde van het lichaamsgewicht. De dagelijkse dosis liraglutide van 3,0 mg zorgde voor adequate systemische blootstelling in het bereik van lichaamsgewicht tussen 60-234 kg dat in de klinische studies op blootstellingsrespons werd onderzocht. De blootstelling aan liraglutide is niet onderzocht bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 234 kg.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van liraglutide werd geëvalueerd bij patiënten met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in een studie met een enkelvoudige dosis (0,75 mg). Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen. De blootstelling was significant lager (44%) bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9).

Nierinsufficiëntie

De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie in een studie met een enkelvoudige dosis (0,75 mg).

Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met respectievelijk 33%, 14%, 27% en 26% bij patiënten met lichte (creatinineklaring, CrCl 50-80 ml/min), matig ernstige (CrCl 30-50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met "End-stage"-nierziekte die werden gedialyseerd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen voor liraglutide 3,0 mg werden beoordeeld in klinische studies bij adolescente patiënten met obesitas in de leeftijd 12 tot 18 jaar (134 patiënten, lichaamsgewicht 62-178 kg). De blootstelling aan liraglutide bij adolescenten (leeftijd 12 tot 18 jaar) was gelijk aan die van volwassenen met obesitas.

Farmacokinetische eigenschappen van liraglutide 3,0 mg werden ook beoordeeld in klinische studies bij kinderen met obesitas in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar (59 patiënten, lichaamsgewicht 35-114 kg). Blootstelling aan liraglutide bij kinderen (van 6 tot < 12 jaar) was hoger dan die bij volwassenen en adolescenten. Na correctie voor lichaamsgewicht was de blootstelling vergelijkbaar met die bij volwassenen en adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Bij twee-jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-letale C-celtumoren in de schildklier waargenomen. Bij ratten werd geen NOAEL (*no observed adverse effect level*) waargenomen. Deze tumoren werden niet waargenomen bij apen die 20 maanden werden behandeld. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig worden uitgesloten. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Dieronderzoeken duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid maar wel op een licht verhoogde, vroege embryosterfte bij de hoogste dosis. Toediening van liraglutide halverwege de zwangerschap verminderde het gewicht van de moeder en de foetusgroei, met gelijksoortige effecten op de ribben bij ratten en skeletverandering bij konijnen. De neonatale groei verminderde bij ratten die werden blootgesteld aan liraglutide. Dit duurde voort in de periode na het spenen in de groep die de hoogste dosis kreeg. Het is onbekend of de verminderde groei van de jongen wordt veroorzaakt door een lagere melkinname door een direct GLP-1-effect of door een verminderde melkproductie bij de moeder door een verminderde calorie-inname.

Bij jonge ratten veroorzaakte liraglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel mannetjes als vrouwtjes bij klinisch relevante blootstellingen. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en voortplantingscapaciteit van beide geslachten, of op het vermogen van de vrouwtjes om de zwangerschap te behouden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat
Fenol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan Ablymico worden toegevoegd, kunnen degradatie van liraglutide veroorzaken. In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na ingebruikname: 1 maand

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na ingebruikname: Bewaren beneden 30 °C of bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon (type 1-glas) met een zuiger (broombutyl) en een gelamineerde rubberen laag in een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik, gemaakt van acrylonaat-butadien-styreen, polyacetaal en polycyclohexyleendimethyltereftalaat.

Elke pen bevat 3 ml oplossing voor de toediening van doses van 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg en 3,0 mg.

Verpakkingsgrootten met 1, 3 of 5 voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing mag niet worden gebruikt als deze niet helder en kleurloos, of nagenoeg kleurloos, is.

Ablymico dient niet meer te worden gebruikt als het bevroren is geweest.

De pen is ontworpen voor gebruik met naalden voor eenmalig gebruik met een maximale lengte van 8 mm en een dikte van 32 G.

Naalden worden niet meegeleverd.

De patiënt moet worden aangeraden om na elke injectie de naald weg te gooien en de pen zonder de injectienaald te bewaren. Dit voorkomt besmetting, infectie en lekken. Tevens garandeert dit dat de dosering nauwkeurig is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2036/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk management plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ablymico 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
liraglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 6 mg liraglutide. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

propyleenglycol, dinatriumwaterstoffsfaat-dihydraat, fenol, natriumhydroxide/ zoutzuur (voor pH-aanpassing), water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 pen
3 pennen
5 pennen

Elke pen bevat 3 ml oplossing voor de toediening van doses van 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg en 3,0 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Naalden zijn niet meegeleverd.
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gooi de pen 1 maand na ingebruikname weg

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De pen na ingebruikname bewaren beneden 30 °C of in de koelkast.

Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 -18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ablymico

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ablymico 6 mg/ml injectie
liraglutide
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ablymico 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen liraglutide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ablymico en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ablymico en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ablymico?

Ablymico is een geneesmiddel voor gewichtsverlies dat de werkzame stof liraglutide bevat. Het is vergelijkbaar met een natuurlijk voorkomend hormoon dat glucagon-like peptide-1 wordt genoemd (GLP-1) dat vrijkomt uit de darmen na een maaltijd. Ablymico werkt in op receptoren in de hersenen die uw eetlust regelen en zorgt dat u zich voldaan en minder hongerig voelt. Dit kan u helpen om minder te eten en uw lichaamsgewicht te verlagen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ablymico wordt gebruikt voor gewichtsverlies als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging bij volwassenen vanaf 18 jaar met:

- een BMI van 30 kg/m² of hoger (zwaarlijvigheid) of
- een BMI tussen 27 kg/m² en 30 kg/m² (overgewicht) die gewichtsgerelateerde gezondheidsproblemen hebben (zoals diabetes, hoge bloeddruk, abnormale vetgehalten in het bloed of ademhalingsmoeilijkheden tijdens de slaap, ook wel ‘obstructieve slaapapneu’ genoemd).

BMI (Body Mass Index) is een index voor het gewicht in verhouding tot de lichaamslengte.

U moet alleen doorgaan met het gebruik van Ablymico als u ten minste 5% van uw aanvankelijke lichaamsgewicht bent verloren na 12 weken gebruik van de dosis van 3,0 mg per dag (zie rubriek 3). Raadpleeg uw arts voordat u doorgaat.

Ablymico kan worden gebruikt als toevoeging aan gezonde voeding en verhoogde lichamelijke activiteit voor gewichtsbeheersing bij jongeren van 12 jaar en ouder met:

- zwaarlijvigheid (vastgesteld door uw arts)
- lichaamsgewicht boven 60 kg

U moet alleen doorgaan met het gebruik van Ablymico als u ten minste 4% van uw BMI bent verloren na 12 weken gebruik van de dosis van 3,0 mg/dag of de maximaal verdraagbare dosis (zie rubriek 3).

Raadpleeg uw arts voordat u doorgaat.

Ablymico kan worden gebruikt als toevoeging aan gezonde voeding en verhoogde lichamelijke activiteit voor gewichtsbeheersing bij kinderen van 6 tot < 12 jaar met:

- zwaarlijvigheid (vastgesteld door uw arts)
- lichaamsgewicht van 45 kg of hoger.

U moet alleen doorgaan met het gebruik van Ablymico als u ten minste 4% van uw BMI bent verloren na 12 weken gebruik van de dosis van 3,0 mg/dag of de maximaal verdraagbare dosis (zie rubriek 3). Raadpleeg uw arts voordat u doorgaat.

Dieet en lichaamsbeweging

Uw arts zal u een dieet en een oefenprogramma voorschrijven. Houd u aan dit programma terwijl u Ablymico gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Het gebruik van Ablymico wordt niet aanbevolen als u ernstig hartfalen heeft.

Er is weinig tot geen ervaring met dit geneesmiddel bij patiënten van 75 jaar en ouder. Het wordt niet aanbevolen als u 75 jaar of ouder bent.

Er is beperkte ervaring met dit geneesmiddel bij patiënten met nierproblemen. Als u een nierziekte heeft of wordt gedialyseerd, raadpleeg dan uw arts.

Er is beperkte ervaring met dit geneesmiddel bij patiënten met leverproblemen. Als u een leverprobleem heeft, raadpleeg dan uw arts.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u een chronische darmontsteking (IBD) heeft of als u een ernstig maag- of darmprobleem heeft wat leidt tot een vertraagde maaglediging (dit heet gastroparese).

Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Ablymico gebruikt.

Diabetes

Als u diabetes heeft, mag u Ablymico niet gebruiken als vervanging voor insuline.

Ontsteking van de alvleesklier

Raadpleeg uw arts als u een aandoening van de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad.

Ontstoken galblaas en galstenen

Als u veel gewicht verliest, heeft u kans op het ontstaan van galstenen en daardoor ook op een ontstoken galblaas. Stop met het gebruik van Ablymico en raadpleeg onmiddellijk een dokter als u ernstige pijn in uw bovenbuik bemerkt, meestal het ergst aan de rechterkant onder de ribben. De pijn kan doortrekken naar uw rug of rechterschouder. Zie rubriek 4.

Schildkliaandoening

Als u een schildkliaandoening heeft, zoals schildkliekknobbeltjes en een vergroting van de schildkliek, raadpleeg dan uw arts.

Hartslag

Neem contact op met uw arts als u hartkloppingen heeft (u voelt uw eigen hart kloppen) of een gevoel van een snelkloppend hart in rust tijdens behandeling met Ablymico.

Vochtverlies en uitdroging

Wanneer u de behandeling met Ablymico begint, kunt u te maken krijgen met vochtverlies of uitdroging. Dit kan ontstaan als u misselijk bent, moet braken of diarree heeft. Het is belangrijk om uitdroging te voorkómen door voldoende te drinken. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u vragen heeft of bezorgd bent. Zie rubriek 4.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van liraglutide bij kinderen onder de 6 jaar is nog niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ablymico nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Neem vooral contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige in de volgende gevallen:

- Als u geneesmiddelen voor diabetes gebruikt die 'sulfonylureumderivaten' worden genoemd (zoals glimepiride of glibenclamide) of als u insuline gebruikt – u kunt een lage bloedsuiker krijgen (hypoglykemie) als u deze geneesmiddelen met Ablymico gebruikt. Uw arts kan de dosis van uw geneesmiddel voor diabetes aanpassen om te voorkomen dat u een lage bloedsuiker krijgt. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker. Als u uw insulinedosis aanpast kan uw arts u aanbevelen om uw bloedsuiker vaker te controleren.
- Als u warfarine of andere orale geneesmiddelen gebruikt die uw bloedstolling verlagen (antistollingsmiddelen). Bloedonderzoeken om het stollingsvermogen van uw bloed te testen kunnen vaker noodzakelijk zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Ablymico niet als u zwanger bent, zwanger denkt te zijn of zwanger wilt worden. Het is niet bekend of Ablymico invloed heeft op de baby.

Gebruik Ablymico niet als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of liraglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ablymico heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen, voornamelijk gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling met Ablymico (zie rubriek '**Mogelijke bijwerkingen**'). Mocht u zich duizelig voelen, wees dan extra voorzichtig tijdens het autorijden en het gebruik van machines. Neem voor meer informatie contact op met uw arts.

Ablymico bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Uw arts zal u een dieet en een oefenprogramma voorschrijven. Houd u aan dit programma terwijl u Ablymico gebruikt.

Hoeveel moet u injecteren

Volwassenen

Uw behandeling wordt ingesteld met een lage dosis die in de eerste vijf weken van de behandeling geleidelijk wordt verhoogd.

- Wanneer u begint met het gebruik van Ablymico, is de startdosis 0,6 mg eenmaal per dag, gedurende ten minste één week.
- Uw arts zal u instructies geven om uw dosis geleidelijk met 0,6 mg te verhogen. Gewoonlijk gebeurt dit wekelijks tot u de aanbevolen dosis van 3,0 mg eenmaal per dag heeft bereikt.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Ablymico u elke week moet gebruiken. Meestal zult u de volgende tabel moeten aanhouden.

Week	Geïnjekteerde dosis
Week 1	0,6 mg eenmaal per dag
Week 2	1,2 mg eenmaal per dag
Week 3	1,8 mg eenmaal per dag
Week 4	2,4 mg eenmaal per dag
Week 5 en verder	3,0 mg eenmaal per dag

Zodra u in week 5 van de behandeling de aanbevolen dosis van 3,0 mg gebruikt, blijft u deze dosis gebruiken tot aan het eind van uw behandelingsperiode. Verhoog de dosis niet verder.

Uw arts zal uw behandeling regelmatig controleren.

Kinderen en jongeren (6 tot 18 jaar)

Voor kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 tot 18 jaar dient een soortgelijk schema voor dosisverhoging te worden toegepast als voor volwassenen (zie bovenstaande tabel voor volwassenen). De dosis moet worden verhoogd tot 3,0 mg (onderhoudsdosis) of tot de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen.

Hoe en wanneer gebruikt u dit middel?

- Voordat u de pen voor de eerste keer gebruikt, laat uw arts of verpleegkundige u zien hoe u de pen moet gebruiken.
- U kunt Ablymico op elk moment van de dag gebruiken, met of zonder eten en drinken.
- Gebruik Ablymico elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Kies een tijdstip dat u het best uitkomt.

Waar te injecteren?

Ablymico wordt met een injectie onder de huid toegediend (subcutane injectie).

- De beste plaatsen om te injecteren zijn de voorzijde van uw buik (abdomen), de voorzijde van uw dijen of uw bovenarmen.
- Wissel elke dag van injectieplek om het risico op vorming van bulten te verminderen.
- Injecteer niet in een ader of spier.

U vindt gedetailleerde instructies voor gebruik aan de ommezijde van deze bijsluiter.

Diabetes

Vertel het uw arts als u diabetes heeft. Uw arts kan de dosis van uw geneesmiddelen voor diabetes aanpassen om te voorkomen dat u een lage bloedsuiker krijgt.

- Meng Ablymico niet met andere geneesmiddelen die u injecteert (zoals insulines).
- Gebruik Ablymico niet in combinatie met andere geneesmiddelen die GLP-1-receptoragonisten bevatten (zoals exenatide of lixisenatide).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga meteen naar een ziekenhuis, als u meer Ablymico heeft gebruikt dan zou moeten. Neem de doos met het geneesmiddel mee. U heeft mogelijk medische behandeling nodig. De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen:

- misselijkheid
- braken
- lage bloedsuiker (hypoglykemie). Kijk voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker bij 'Andere bijwerkingen; vaak'.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis vergeet en u zich dat herinnert binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van gebruik, injecteer het geneesmiddel dan zodra u zich dat herinnert.
- Als het echter meer dan 12 uur geleden is dat u Ablymico had moeten gebruiken, slaat u de gemiste dosis over en injecteert u de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem de volgende dag geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Ook mag u de volgende dag de dosis niet verhogen om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Ablymico zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Sommige ernstige allergische reacties (anafylaxie) zijn zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met liraglutide. U moet onmiddellijk uw arts raadplegen als u symptomen heeft als ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht en de keel, en een snelle hartslag.

Gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) zijn zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met liraglutide. Pancreatitis is een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening. Stop met het gebruik van Ablymico en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt:

- Ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maagstreek) welke kan uitstralen naar uw rug, alsook misselijkheid en braken, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, hoofdpijn – deze gaan meestal na enkele dagen of weken over.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Problemen met de maag en darmen, zoals indigestie (dyspepsie), ontsteking van het maagslijmvlies (gastritis), maagklachten, pijn in de bovenbuik, brandend maagzuur, opgeblazen gevoel, winderigheid (flatulentie), oprispingen en droge mond.
- Zich zwak of vermoeid voelen.
- Veranderde smaakzin.
- Duizeligheid.
- Slapeloosheid (insomnie). Deze bijwerking komt meestal gedurende de eerste 3 maanden van behandeling voor.
- Galstenen.
- Huiduitslag.
- Reacties op de injectieplaats (zoals blauwe plekken, pijn, irritatie, jeuk en huiduitslag).
- Lage bloedsuiker (hypoglykemie). De waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker kunnen plotseling opkomen en zijn onder andere: koud zweet, koele bleke huid, hoofdpijn, snelle hartslag, misselijkheid, erg hongerig zijn, veranderingen in het gezichtsvermogen, zich slaperig voelen, zich zwak, nerveus, angstig, verward voelen, moeite hebben met concentreren, trillen (tremor). Uw arts zal u vertellen hoe u een lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u deze waarschuwingsverschijnselen krijgt.
- Verhoging van alvleesklierenzymen, zoals lipase en amylase.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Vochtverlies (uitdroging). Dit komt meestal voor bij de start van de behandeling en kan ontstaan door misselijkheid, braken en diarree.
- Vertraging van de maaglediging.
- Ontsteking van de galblaas.
- Allergische reacties waaronder huiduitslag.
- Algemeen gevoel van onwel zijn.
- Snellere pols.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers

- Verminderde nierfunctie.
- Acuut nierfalen. De verschijnselen zijn onder andere minder urinevolume, metaalachtige smaak in de mond en snel ontstaan van blauwe plekken.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Verstopping van de darmen. Een ernstige vorm van verstopping met daarbij klachten zoals buikpijn, een opgeblazen gevoel, overgeven, enz.
- Bulten onder de huid kunnen worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit genaamd amyloïde (huidamyloïdose; hoe vaak dit zich voordoet is niet bekend).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de pen en op het kartonnen doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor ingebruikname:

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na ingebruikname van de pen:

Als u de pen bewaart beneden 30 °C of in de koelkast (2 °C-8 °C) kunt u de pen één maand bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Bewaar de pen, wanneer u deze niet gebruikt, met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing niet helder en kleurloos of nagenoeg kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC <en gooi ze niet in de vuilnisbak>. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is liraglutide. 1 ml oplossing voor injectie bevat 6 mg liraglutide. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn propyleenglycol, dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat, fenol, natriumhydroxide en zoutzuur (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Hoe ziet Ablymico eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ablymico wordt geleverd als een heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke pen bevat 3 ml oplossing voor de toediening van doses van 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg en 3,0 mg.

Ablymico is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 3 of 5 pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. Naalden worden niet meegeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2 -18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

Fabrikant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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 Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Instructies voor gebruik van Ablymico 6 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u uw voorgevulde pen met Ablymico gebruikt.

Gebruik de pen niet zonder de juiste training door uw arts of verpleegkundige.

Begin met het controleren van de pen; **verzeker u ervan dat de pen Ablymico 6 mg/ml bevat.**

Bekijk vervolgens de onderstaande afbeeldingen om de verschillende onderdelen van uw pen en naald te leren kennen.

Als u blind of slechtziend bent en het dosisafleesvenster op de pen niet kunt lezen, gebruik deze pen dan niet zonder hulp. Vraag hulp van een persoon met een goed gezichtsvermogen die geoefend is in het gebruik van de Ablymico voorgevulde pen.

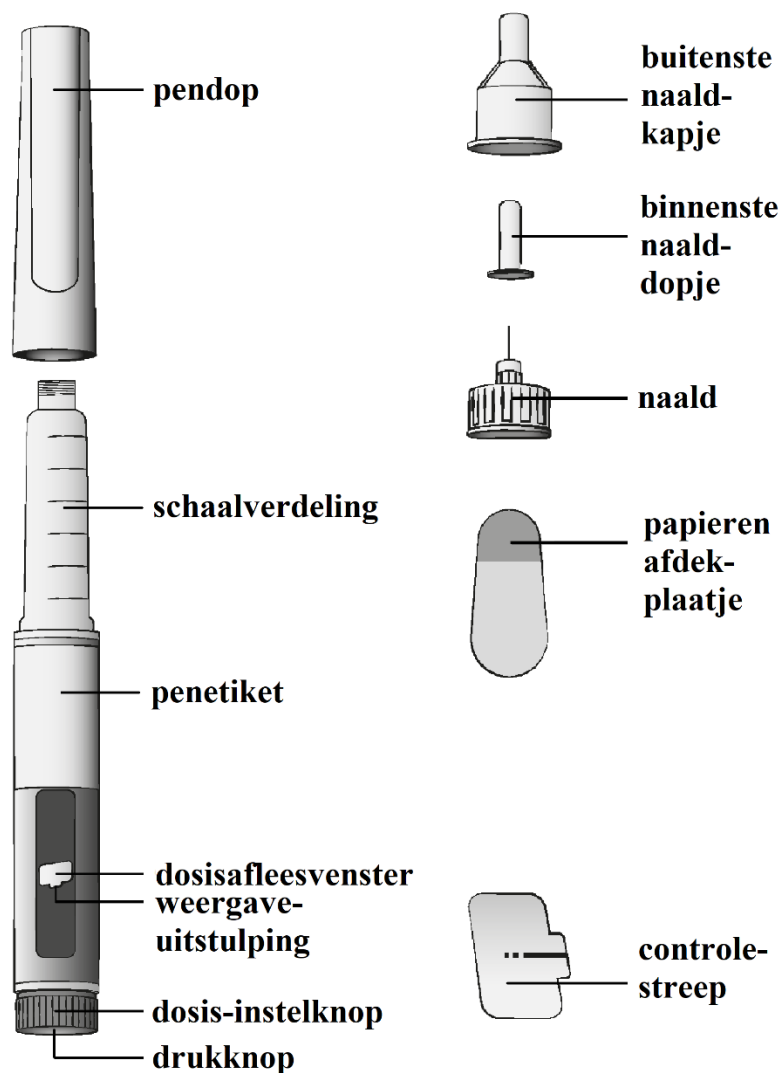
Uw pen is een voorgevulde pen met draaibare dosisinstelknop. De pen bevat 18 mg liraglutide en levert doses van 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg en 3,0 mg. Uw pen is ontworpen voor gebruik met naalden voor eenmalig gebruik met een maximale lengte van 8 mm en een dikte van 32 G.

Naalden zijn niet bijgesloten in de verpakking.

⚠ Belangrijke informatie

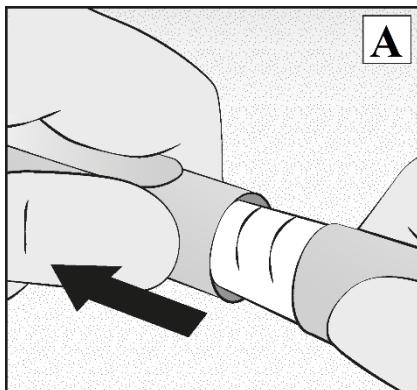
Besteed speciale aandacht aan deze opmerkingen, omdat deze belangrijk zijn voor een veilig gebruik van de pen.

Ablymico voorgevulde pen en naald (voorbeeld)

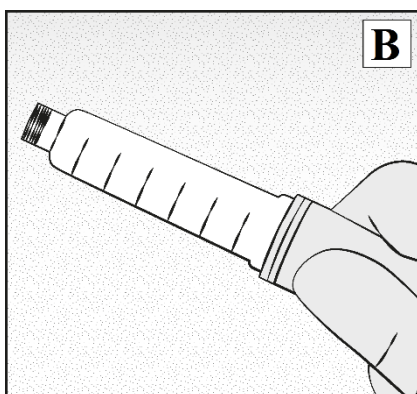


1 Uw pen van een nieuwe naald voorzien

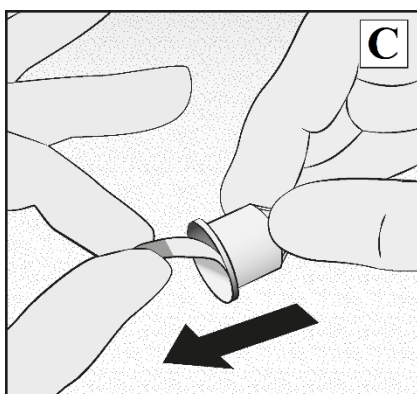
- **Controleer de naam en het gekleurde etiket** op uw pen om er zeker van te zijn dat deze Ablymico bevat. Dit is vooral belangrijk als u meer dan één soort injecteerbaar geneesmiddel gebruikt. Gebruik van het verkeerde geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw gezondheid.
- **Haal de pendop van de pen.**



- **Controleer of de oplossing in de pen helder** en kleurloos is. Als de oplossing er troebel uitziet, moet u de pen niet gebruiken.

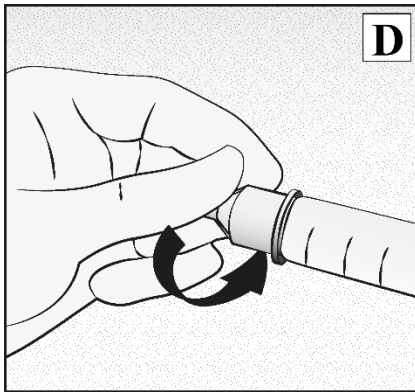


- **Neem een nieuwe naald** en verwijder het papieren afdekplaatje.



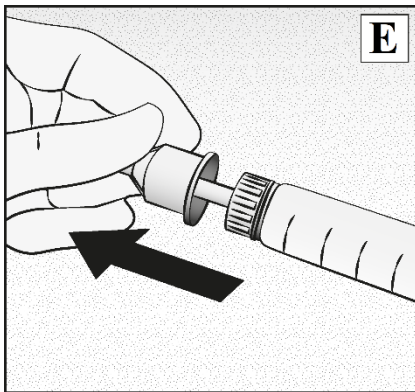
Zorg ervoor dat u de naald correct bevestigt.

- **Druk de naald recht op de pen.**
- **Draai de naald vast.**



Er zit een naaldkapje en naalddopje op de naald. U moet beide verwijderen. Als u deze niet allebei verwijdert, dan injecteert u **geen** oplossing.

- **Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar het voor later.** U heeft deze na de injectie nodig om de naald veilig van de pen te halen.



- **Verwijder het binnenste naalddopje en gooi deze weg.** Als u het probeert terug te plaatsen, zou u uzelf per ongeluk aan de naald kunnen prikken.

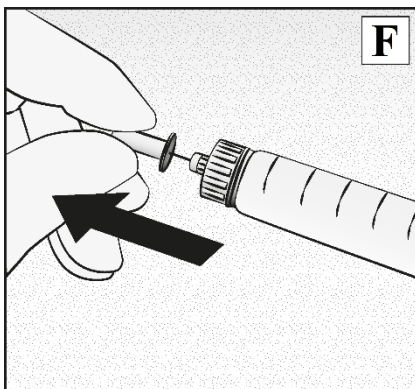
Een druppel oplossing kan aan de naaldpunt verschijnen. Dit is normaal, maar u moet nog steeds de toevoer controleren als u een nieuwe pen voor de eerste keer gebruikt.

Bevestig pas een nieuwe naald op de pen als u klaar bent om de injectie toe te dienen.

⚠ **Gebruik voor iedere injectie altijd een nieuwe naald.**

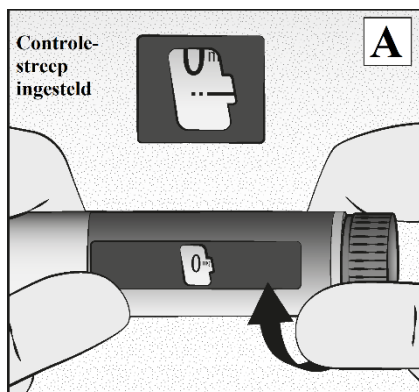
Zo kunt u het verstopt raken van de naald, besmetting, infectie en een onjuiste dosis voorkomen.

⚠ **Gebruik nooit een verbogen of beschadigde naald.**



2 Controleer bij elke nieuwe pen de toevoer

- Als uw pen al in gebruik is, ga dan naar stap 3 'Uw dosis instellen'. Controleer de toevoer alleen voorafgaand aan uw **eerste injectie met elke nieuwe pen**.
- Draai de dosisinstelknop naar **de controlestreep** (• • ■) direct na 0. Controleer of de controlestreep precies in het midden van de weergave-uitstulping staat.



- Houd de pen met de naald omhoog.

Druk de drukknop in en houd deze ingedrukt totdat het dosisafleesvenster weer op 0 staat. Het cijfer 0 moet precies in het midden van de weergave-uitstulping staan.

Er moet nu een druppel oplossing aan de naaldpunt verschijnen.

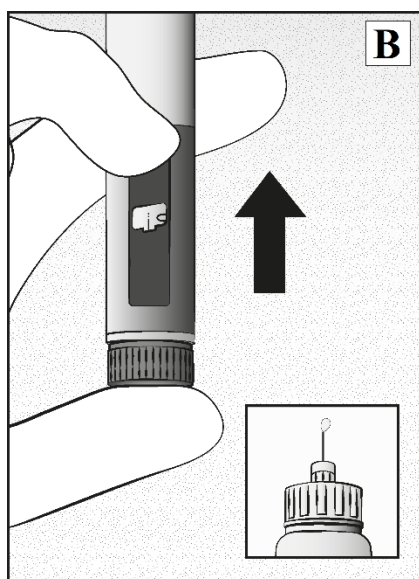
Er kan een kleine druppel achterblijven aan de naaldpunt, maar deze wordt niet geïnjecteerd. **Als er geen druppel verschijnt**, herhaal dan stap 2 'De toevoer controleren bij elke nieuwe pen' maximaal 6 keer. Als er dan nog steeds geen druppel verschijnt, verwisselt u de naald en herhaalt u stap 2 'De toevoer controleren bij elke nieuwe pen' nog eenmaal.

Als er dan nog steeds geen druppel verschijnt, gooit u de pen weg en gebruikt u een nieuwe.

⚠ **Controleer altijd of er een druppel verschijnt** aan de naaldpunt voordat u een nieuwe pen voor de eerste keer gaat gebruiken. U weet dan zeker dat de oplossing doorstroomt.

Als er geen druppel verschijnt, wordt er **geen** geneesmiddel geïnjecteerd, zelfs niet wanneer het getal in het dosisafleesvenster verandert. **Het ontbreken van een druppel kan wijzen op een verstopte of beschadigde naald.**

Als u voorafgaand aan uw eerste injectie met elke nieuwe pen niet de toevoer controleert, krijgt u mogelijk niet de voorgeschreven dosis en werkt Ablymico niet zoals bedoeld.



3 Uw dosis instellen

- Draai aan de dosisinstelknop totdat uw dosis in het dosisafleesvenster staat (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg of 3,0 mg).

Als u de verkeerde dosis instelt, kunt u de dosisinstelknop naar voren of achteren draaien om alsnog de juiste dosis in te stellen.

U kunt met de pen maximaal 3,0 mg instellen.

De dosisinstelknop verandert de dosis. Alleen het dosisafleesvenster geeft aan hoeveel mg u per dosis instelt.

U kunt maximaal 3,0 mg per dosis instellen. Zodra de pen minder dan 3,0 mg bevat, stopt het dosisafleesvenster voordat 3,0 wordt weergegeven.

De dosisinstelknop maakt een ander klinkgeluid wanneer deze naar voren, naar achteren of voorbij het aantal overgebleven mg wordt gedraaid. Tel niet het aantal klikken van de pen.

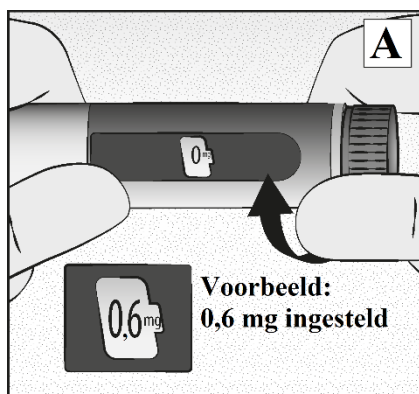
⚠ Gebruik voordat u dit geneesmiddel injecteert altijd het dosisafleesvenster om te zien hoeveel mg u heeft ingesteld.

Tel niet het aantal klikken van de pen.

Gebruik niet de schaalverdeling op de pen. Deze geeft alleen aan hoeveel oplossing ongeveer nog in de pen zit.

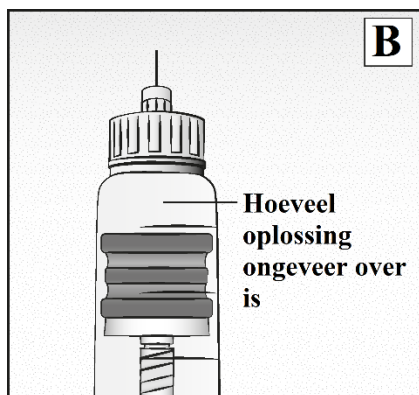
Met de dosisinstelknop kunt u alleen doses van 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg of 3,0 mg instellen.

Het getal van de ingestelde dosis moet precies in het midden van de weergave-uitstulping staan om er zeker van te zijn dat u een correcte dosis krijgt.



Hoeveel oplossing is er over?

- De **schaalverdeling** geeft aan hoeveel oplossing **ongeveer** nog in de pen zit.



- Als u precies wilt zien hoeveel oplossing er nog in de pen zit, gebruikt u het dosisafleesvenster: Draai de dosisinstelknop totdat het dosisafleesvenster stopt.**

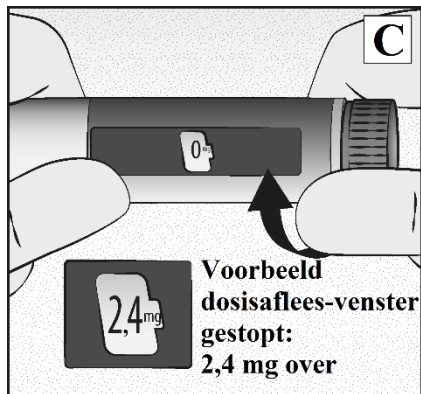
Als 3,0 wordt weergegeven, zit er nog **ten minste 3,0 mg** in de pen. **Als het dosisafleesvenster stopt voordat 3,0 mg wordt weergegeven**, is er onvoldoende oplossing over voor een volledige dosis van 3,0 mg.

Als u meer geneesmiddel nodig heeft dan er over is in uw pen

Alleen als het aan u is uitgelegd of is geadviseerd door uw arts of verpleegkundige, mag u uw dosis verdelen over uw huidige pen en een nieuwe pen. Gebruik een rekenmachine om de doses te berekenen volgens de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige.

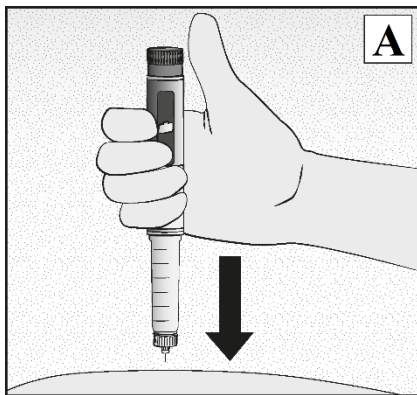
⚠ Let er goed op dat u zorgvuldig rekent.

Als u niet goed weet hoe u uw dosis over twee pennen moet verdelen, gebruikt u een nieuwe pen voor het instellen en injecteren van de benodigde dosis.

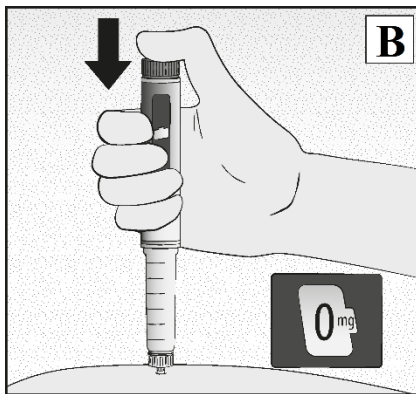


4 De dosis injecteren

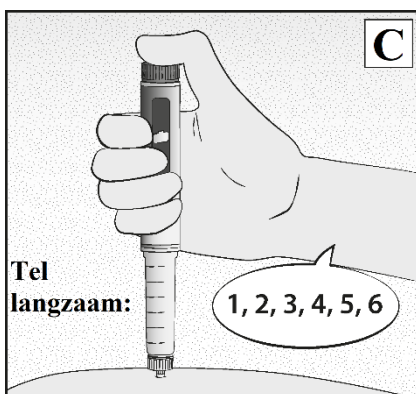
- **Steek de naald in de huid** op de manier die uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien.
- **Zorg dat u het dosisafleesvenster kunt zien.** Bedek het dosisafleesvenster niet met uw vingers. Hierdoor kan de injectie namelijk worden onderbroken.



- **Druk de drukknop in en houd deze ingedrukt. Zie hoe het dosisafleesvenster weer op 0 staat.** Het cijfer 0 moet precies in het midden van de weergave-uitstulping staan. U hoort of voelt nu mogelijk een klik.
- **Blijf op de drukknop drukken terwijl u de naald in uw huid houdt.**



- **Tel langzaam tot 6 terwijl u de drukknop ingedrukt houdt.**
- Als de naald eerder wordt verwijderd, kunt u een straal oplossing uit de naaldpunt zien komen. In dat geval wordt niet de volledige dosis toegediend.



- **Verwijder de naald uit uw huid.** U kan de drukknop dan loslaten.

Als de injectieplaats gaat bloeden, drukt u hier zacht tegenaan.

Na het injecteren ziet u mogelijk een druppel oplossing aan de naaldpunt. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.

⚠ Blijf altijd naar het dosisafleesvenster kijken, zodat u weet hoeveel mg u injecteert. Houd de drukknop ingedrukt totdat het dosisafleesvenster op 0 staat.

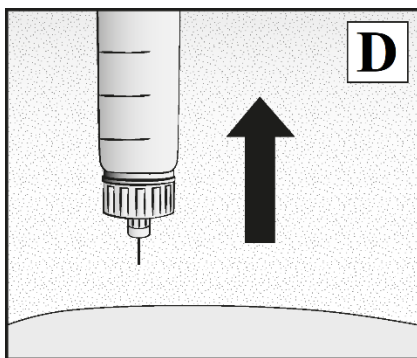
Hoe herkent u een verstopte of beschadigde naald?

- Als na herhaaldelijk indrukken van de drukknop het dosisafleesvenster niet op 0 komt te staan, heeft u mogelijk een verstopte of beschadigde naald gebruikt.
- In dat geval heeft u **geen** geneesmiddel toegediend gekregen, zelfs niet als het getal in het dosisafleesvenster is veranderd ten opzichte van de ingestelde dosis.

Wat moet u doen met een naald die is verstopt?

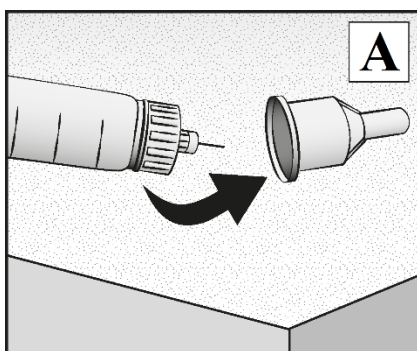
Vervang de naald zoals beschreven in stap 5 'Na uw injectie' en herhaal alle stappen vanaf stap 1 'Uw pen voorbereiden met een nieuwe naald'. Stel de volledige benodigde dosis in.

Raak het dosisafleesvenster tijdens het injecteren niet aan. Hierdoor kan de injectie worden onderbroken.

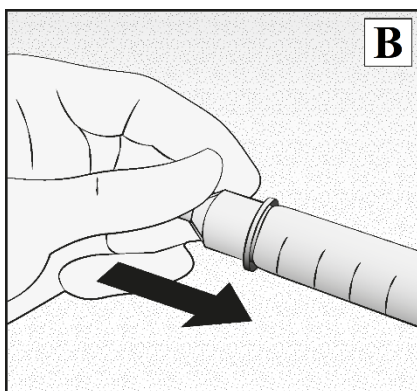


5 Na uw injectie

- Om een verstopte naald te voorkomen en te zorgen voor een geslaagde injectie moet u **na iedere injectie altijd de naald losschroeven en verwijderen**. Als de naald verstopt is, wordt er **geen** geneesmiddel geïnjecteerd.
- Leg **het buitenste naaldkapje** op een vlakke ondergrond en **plaats de naaldpunt daarin**, zonder een van beide aan te raken.



- Druk wanneer de naald bedekt is, **het buitenste naaldkapje zorgvuldig volledig aan**.
- **Schroef de naald los** en gooi deze op zorgvuldige wijze weg, zoals verteld door uw arts, verpleegkundige, apotheker of plaatselijke overheden.

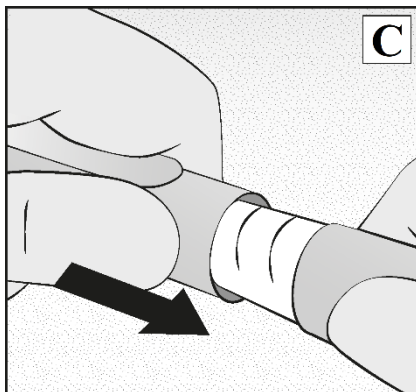


- **Plaats de pendop** na elk gebruik **terug op uw pen** ter bescherming van de oplossing tegen licht.

Als de pen leeg is, gooi deze dan weg **zonder** een naald erop, zoals voorgeschreven door uw arts, verpleegkundige, apotheker of plaatselijke overheden.

- ⚠ **Probeer nooit het binnenste naalddopje op de naald terug te plaatsen.**
U zou zich kunnen prikken aan de naald.
- ⚠ **Verwijder altijd de naald van uw pen na iedere injectie.**

Zo voorkomt u het verstopt raken van de naald, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en een onjuiste toediening.



⚠ Andere belangrijke informatie

- Houd uw pen en naalden altijd **buiten het zicht en bereik van anderen**, vooral van kinderen.
- **Deel nooit** uw pen of uw naalden met andere mensen.
- Verzorgers **moeten zeer voorzichtig zijn bij het omgaan met gebruikte naalden** – om prikaccidenten en kruisbesmetting te voorkomen.
- Wissel elke dag van injectieplek om het risico op vorming van bulten te verminderen.

Zorgen voor uw pen

- **Laat de pen niet achter in een auto** of een andere plaats waar het te warm of te koud kan zijn.
- **Ablymico die bevroren is geweest, mag niet worden geïnjecteerd.** Als u toch Ablymico gebruikt die bevroren is geweest, werkt dit geneesmiddel mogelijk niet zoals bedoeld.
- **Stel uw pen niet bloot aan stof, vuil of vloeistof.**
- **Uw pen niet afwassen, onderdompelen of smeren.** Deze mag schoongemaakt worden met een mild afwasmiddel op een vochtige doek.
- **Laat uw pen niet vallen** of tegen een hard oppervlak stoten. Als u de pen laat vallen of een probleem vermoedt, moet u een nieuwe naald plaatsen en de toevoer controleren voordat u injecteert.
- **Probeer uw pen niet opnieuw te vullen.** Als de pen leeg is, moet deze worden weggegooid.
- **Probeer uw pen niet te repareren** of uit elkaar te halen.