

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ablymico, 6 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 6 mg liraglutynu. Jeden wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutynu w 3 mL.

* analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wytwarzany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny, izotoniczny roztwór; praktycznie niezawierający widocznych cząstek, pH=8,15.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Ablymico jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość), lub
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny.

Należy przerwać leczenie, jeżeli po 12 tygodniach stosowania produktu Ablymico w dawce 3,0 mg na dobę u pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5%.

Młodzież (≥ 12 lat)

Produkt leczniczy Ablymico może być stosowany jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:

- otyłością (wskaźnik masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) odpowiadający $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym)*,
- masą ciała powyżej 60 kg.

Należy przerwać i poddać ocenie efekty leczenia, jeżeli nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI lub BMI z jednym odchyleniem standardowym o co najmniej 4% po 12 tygodniach stosowania produktu Ablymico w dawce 3,0 mg na dobę lub w maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

*Punkty odcięcia BMI określone przez międzynarodowy standard IOTF (ang. International Obesity Task Force) dla otyłości według płci w przedziale wiekowym 12-18 lat (patrz tabela 1), zgodnie z projektem badania 4180, patrz punkt 5.1:

Tabela 1 Punkty odcięcia BMI określone przez międzynarodowy standard IOTF dla otyłości według płci w przedziale wiekowym 12-18 lat

Wiek (lata)	BMI odpowiadający 30 kg/m ² u dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym.	
	Płeć męska	Płeć żeńska
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

Dzieci (6 do < 12 lat)

Produkt leczniczy Ablymico jest wskazany jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat z:

- otyłością (BMI $\geq$ 95 percentyla)* i
- masą ciała $\geq$ 45 kg.

Leczenie produktem Ablymico należy przerwać i poddać ocenie, jeżeli u pacjentów nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI lub Z-score BMI o co najmniej 4% po 12 tygodniach stosowania produktu w dawce 3,0 mg na dobę lub w maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

*Punkty odcięcia BMI określone przez CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) dla otyłości ($\geq$ 95 percentyla) według płci w przedziale wiekowym 6 do < 12 lat (patrz tabela 2) zgodnie z projektem badania 4392, patrz punkt 5.1.

Tabela 2 Punkty odcięcia BMI (Masa ciała w kg/Wzrost w m²) dla otyłości ($\geq$ 95 percentyla) według płci u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat

Wiek (lata)	Otyłość BMI $\geq$ 95 percentyla	
	Płeć męska	Płeć żeńska
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 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 0,6 mg raz na dobę. W celu poprawy tolerancji leku przez przewód pokarmowy, dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,6 mg na dobę w odstępach wynoszących co najmniej tydzień, aż do dawki wynoszącej 3,0 mg raz na dobę (patrz tabela 3). Jeśli przez kolejne dwa tygodnie po zwiększeniu dawki produkt jest źle tolerowany, należy rozważyć zakończenie leczenia. Dobowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Tabela 3 Harmonogram zwiększania dawki

	Dawka	Tygodnie
Zwiększanie dawki 4 tygodnie	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dawka podtrzymująca	3,0 mg	

Młodzież (≥ 12 lat)

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 18 lat powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz tabela 3). Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Dobowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Dzieci (6 do < 12 lat)

W przypadku dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz tabela 3). Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Dobowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane. Leczenie liraglutylem powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu otyłości u dzieci.

Pominięcie dawki

Jeśli dawka została pominięta i nie upłynęło jeszcze 12 godzin od ustalonej pory podawania leku, dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej. Jeśli do podania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i następną dawkę przyjąć zgodnie z wcześniej ustalonym schematem dawkowania raz na dobę. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki ani zwiększać dawki następnego dnia w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Produkt leczniczy Ablymico nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym agonistą receptora GLP-1.

Rozpoczynając stosowanie produktu Ablymico, należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanej jednocześnie insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonilomocznika), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min.). Produkt leczniczy Ablymico nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min.), w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Ablymico nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność, stosując go u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Ablymico u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały określone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ablymico należy podawać wyłącznie podskórnie. Produktu leczniczego Ablymico nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Ablymico podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków. Wstrzyknięcia należy wykonywać w powłoki jamy brzusznej, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Jednakże, lepiej jest wstrzykiwać produkt leczniczy Ablymico w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory. Należy zawsze zmieniać miejsca wstrzyknięć w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia złogów amyloidu w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

Dalsze wskazówki dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachłystnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z niewydolnością serca

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (*New York Heart Association*), dlatego też nie zaleca się stosowania liraglutynu w tej grupie pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w celu kontroli masy ciała u pacjentów:

- w wieku 75 lat lub starszych,
- leczonych innymi produktami w celu kontroli masy ciała,
- z otyłością wtórną spowodowaną zaburzeniami endokrynologicznymi lub zaburzeniami odżywiania, bądź leczonych produktami, mogącymi powodować przyrost masy ciała,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ponieważ stosowanie liraglutynu w celu kontroli masy ciała nie zostało zbadane u pacjentów z łagodnymi ani umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Doświadczenia związane ze stosowaniem u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparzą cukrzycową są ograniczone. Stosowanie liraglutynu nie jest zalecane u tych pacjentów, gdyż wiąże się z wystąpieniem przemijających działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano wystąpienie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liraglutynu, a po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie liraglutynem nie powinno być wznawiane.

Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego

W badaniach klinicznych dotyczących kontroli masy ciała, obserwowano częstsze występowanie kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów stosujących liraglutyn, niż u osób przyjmujących placebo. Możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej, a tym samym zapalenia pęcherzyka żółciowego, w wyniku znacznego zmniejszenia masy ciała, tylko częściowo tłumaczy wzrost częstości występowania tych zaburzeń podczas stosowania liraglutynu. Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego mogą wiązać się z koniecznością hospitalizacji i chirurgicznego usunięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii). Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Choroba tarczycy

W badaniach klinicznych leczenia cukrzycy typu 2 działania niepożądane dotyczące tarczycy, jak powiększenie tarczycy, były obserwowane w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy. W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu u pacjentów z chorobami tarczycy.

Częstość akcji serca

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie częstości akcji serca podczas stosowania liraglutynu (patrz punkt 5.1). Częstość akcji serca należy kontrolować w regularnych odstępach, zgodnie z zasadami postępowania przyjętymi w praktyce klinicznej. Należy poinformować pacjentów o objawach wzrostu częstości akcji serca (kołatanie serca lub uczucie gwałtownego bicia serca w spoczynku). U pacjentów, u których stwierdzono znaczący klinicznie, długotrwały wzrost częstości akcji serca w spoczynku, należy przerwać leczenie liraglutynem.

Odwodnienie

U pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1 zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni liraglutylem powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia związanym z działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit oraz o konieczności zapobiegania niedoborom płynów.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

U pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących liraglutyl w skojarzeniu z insuliną i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika ryzyko hipoglikemii może być zwiększone. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę insuliny i (lub) pochodnej sulfonilomocznika.

Dzieci i młodzież

Epizody hipoglikemii istotnej klinicznie zgłaszano u młodzieży (≥ 12 lat) leczonej liraglutylem. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach towarzyszących hipoglikemii oraz odpowiednich działaniach.

Hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną

Nie stosować liraglutylu jako zamiennika insuliny u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, wykazano bardzo niski potencjał wchodzenia liraglutylu w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami czynnymi związanymi z cytochromem P450 (CYP 450) oraz wiązania z białkami osocza.

Niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka wywołane działaniem liraglutylu może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Badania interakcji nie wykazały żadnego klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Przeprowadzono badania dotyczące interakcji liraglutylu w dawce 1,8 mg. Wpływ liraglutylu na tempo opróżniania żołądka w przypadku stosowania w dawce wynoszącej 1,8 mg i w dawce 3,0 mg był taki sam (wartość $AUC_{0-300 \text{ min}}$ dla paracetamolu). U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutylem odnotowano przynajmniej jeden przypadek ostrej biegunki. Biegunka może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia liraglutylem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR, International Normalised Ratio).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutyl nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1 000 mg.

Wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się o

15 min. W przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Atorwastatyna

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu atorwastatyny w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg. Dlatego też w przypadku stosowania atorwastatyny jednocześnie z liraglutydem nie ma konieczności dostosowywania dawki. Po zastosowaniu liraglutylu wartość $C_{\max}$ atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość $t_{\max}$ zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Gryzeofulwina

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu gryzeofulwiny w pojedynczej dawce wynoszącej 500 mg. Wartość $C_{\max}$ gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, natomiast średnia wartość $t_{\max}$ nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny i innych związków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Digoksyna

Podanie digoksyny w pojedynczej dawce wynoszącej 1 mg jednocześnie z liraglutydem powodowało zmniejszenie wartości AUC digoksyny o 16%; wartość $C_{\max}$ zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość $t_{\max}$ dla digoksyny zwiększyła się z 1 do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Lizynopryl

Podanie lizynoprylu w pojedynczej dawce wynoszącej 20 mg jednocześnie z liraglutydem powodowało zmniejszenie wartości AUC dla lizynoprylu o 15%; wartość $C_{\max}$ zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutylu średnia wartość $t_{\max}$ dla lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki lizynoprylu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Liraglutyd zmniejszył wartość $C_{\max}$ etynyloestradolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość $t_{\max}$ obydwu związków zwiększyła się o 1,5 godziny. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym ich działanie antykoncepcyjne nie powinno ulec zmianie podczas jednoczesnego stosowania z liraglutydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania liraglutylu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Liraglutyd nie powinien być stosowany w czasie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania liraglutylu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy liraglutyd jest wydzielany do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutylu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym.

W badaniach nieklinicznych wykazano zmniejszenie wzrostu osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3). Z powodu braku doświadczenia w stosowaniu liraglutylu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Oprócz nieznacznego zmniejszenia liczby zagnieżdżonych zarodków, w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Liraglutyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak głównie podczas pierwszych 3 miesięcy stosowania liraglutylu mogą pojawić się zawroty głowy. W przypadku występowania zawrotów głowy należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo stosowania liraglutylu było oceniane w pięciu podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, do których włączono 5 813 dorosłych pacjentów z nadwagą lub otyłością i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas leczenia (67,9%), były objawy ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u dorosłych wymieniono w tabeli 4. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości tych zdarzeń.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone u dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia*	odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność**			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy zaburzenia smaku			
Zaburzenia serca			tachykardia		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty biegunka zaparcie	suchość w jamie ustnej dyspepsja zapalenie żołądka refluks żołądkowo-przłykowy ból w nadbrzuszu nadmierna produkcja gazów jelitowych odbijanie się wzdęcie brzucha	zapalenie trzustki*** opóźnione opróżnianie żołądka****		niedrożność jelit†
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa***	zapalenie pęcherzyka żółciowego***		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka		amyloidozą skórna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostra niewydolność nerek zaburzenia czynności nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu wstrzyknięcia astenia zmęczenie	złe samopoczucie		
Badania diagnostyczne		zwiększone stężenie lipazy zwiększone stężenie amylazy			

* hipoglikemia (na podstawie objawów podawanych przez pacjentów, ale niepotwierdzonych w wynikach oznaczeń stężenia glukozy we krwi) zgłaszana przez pacjentów bez cukrzycy typu 2 leczonych liraglutydem w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

** bezsenność obserwowano głównie w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

*** patrz punkt 4.4.

**** z kontrolowanych badań klinicznych fazy II, IIIa i IIIb.

† na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia u pacjentów bez cukrzycy typu 2

W badaniach klinicznych z udziałem osób z nadwagą lub otyłością bez cukrzycy typu 2, leczonych liraglutydem w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii (wymagającej pomocy osób trzecich). Objawy hipoglikemii zgłosiło 1,6% pacjentów leczonych liraglutydem i 1,1% pacjentów przyjmujących placebo; jednak zdarzeń tych nie potwierdzono pomiarami stężenia glukozy we krwi. W większości przypadków hipoglikemia miała łagodne nasilenie.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniu klinicznym z udziałem osób z nadwagą lub otyłością i cukrzycą typu 2, leczonych liraglutydem w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy osób trzecich) zgłosiło 0,7% pacjentów leczonych liraglutydem, którzy stosowali jednocześnie pochodne sulfonilomocznika. W tej grupie pacjentów, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii zgłosiło 43,6% osób leczonych liraglutydem i 27,3% osób przyjmujących placebo. W

grupie pacjentów niestosujących jednocześnie pochodnych sulfonilomocznika, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii (zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu wynoszące $\leq 3,9$ mmol/l z towarzyszącymi objawami) zgłosiło 15,7% osób leczonych liraglutydem i 7,6% osób przyjmujących placebo.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną

W badaniu klinicznym z udziałem osób z nadwagą lub otyłością i cukrzycą typu 2, leczonych insuliną i liraglutydem 3,0 mg/dobę w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy osób trzecich) zgłosiło 1,5% pacjentów leczonych liraglutydem 3,0 mg/dobę, którzy stosowali jednocześnie 1-2 doustne leki przeciwcukrzycowe. W tym badaniu, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii (zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l z towarzyszącymi objawami) zgłosiło 47,2% osób leczonych liraglutydem 3,0 mg/dobę i 51,8% osób przyjmujących placebo. W grupie pacjentów stosujących jednocześnie pochodne sulfonilomocznika, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii zgłosiło 60,9% osób leczonych liraglutydem 3,0 mg/dobę i 60,0% osób przyjmujących placebo.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W większości przypadków objawy ze strony przewodu pokarmowego były przemijające, łagodne lub umiarkowanie nasilone i nie prowadziły do rezygnacji z leczenia. Występowały zazwyczaj w pierwszych tygodniach leczenia i zmniejszały się w ciągu kilku dni lub tygodni nieprzerwanej terapii.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych leczonych liraglutydem może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min.) leczonych liraglutydem może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

Ostra niewydolność nerek

Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1. Większość przypadków odnotowano u pacjentów, u których występowały nudności, wymioty lub biegunka, powodujące zmniejszenie objętości płynów w organizmie (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne

Po wprowadzeniu liraglutydu do obrotu zgłoszono kilka przypadków reakcji anafilaktycznych z objawami takimi jak: niedociśnienie tętnicze, kołatanie serca, duszność i obrzęk. Reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie życia. W przypadku podejrzenia reakcji anafilaktycznej stosowanie liraglutydu powinno zostać przerwane i nie powinno być wznowiane (patrz punkt 4.3).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów leczonych liraglutydem zgłaszano występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje te były zwykle łagodne, miały przemijający charakter i w większości przypadków ustępowały w czasie dalszego leczenia.

Tachykardia

W badaniach klinicznych przypadki tachykardii odnotowano u 0,6% pacjentów leczonych liraglutydem i u 0,1% pacjentów przyjmujących placebo. Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Były to przypadki odosobnione, które w większości ustępowały w czasie dalszego leczenia liraglutydem.

Amyloidozą skórna

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić amyloidozą skórna (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem młodzieży z otyłością w wieku od 12 do 18 lat, 125 pacjentów otrzymywało liraglutyd przez 56 tygodni.

W ogólnym podsumowaniu, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u młodzieży z otyłością były porównywalne z tymi, które obserwowano u osób dorosłych. Wymioty występowały z 2-krotnie większą częstością u młodzieży niż u osób dorosłych.

Odsetek pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jeden epizod hipoglikemii istotnej klinicznie był większy w grupie leczonej liraglutylem (1,6%) w porównaniu z placebo (0,8%). W trakcie badania nie wystąpiły epizody ciężkiej hipoglikemii.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem dzieci z otyłością w wieku od 6 do 12 lat (Badanie 4392), 56 pacjentów otrzymywało liraglutyd przez 56 tygodni.

W ogólnym podsumowaniu, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci z otyłością były porównywalne z tymi, które obserwowano u młodzieży i osób dorosłych.

Odnotowano więcej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u dzieci, zarówno w grupie przyjmującej liraglutyd, jak i w grupie przyjmującej placebo, w porównaniu do młodzieży i osób dorosłych, z dwukrotnym wzrostem częstości występowania wymiotów u dzieci w porównaniu do młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu zgłoszono przypadki przyjęcia dawek dochodzących do 72 mg (24 razy większych niż dawka zalecana w celu kontroli masy ciała). Zgłaszane zdarzenia obejmowały silne nudności, ciężkie wymioty i ciężką hipoglikemię.

W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Należy obserwować czy u pacjentów nie występują kliniczne objawy odwodnienia oraz monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Kod ATC: A10BJ02.

Mechanizm działania

Liraglutyd jest acylowanym analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), w którym sekwencja aminokwasów jest w 97% zgodna z sekwencją aminokwasów w cząsteczce endogennego ludzkiego GLP-1. Liraglutyd wiąże się z receptorem GLP-1 (GLP-1R) i aktywuje go.

GLP-1 kontroluje łaknienie i spożycie pokarmu w warunkach fizjologicznych, ale jego pełny mechanizm działania nie został dokładnie poznany. W badaniach na zwierzętach, po obwodowym podaniu liraglutynu związek był wychwytywany w konkretnych obszarach mózgowia odpowiedzialnych za kontrolę łaknienia, w których w wyniku swoistej aktywacji GLP-1R powodował wzmocnienie najważniejszych sygnałów sytości i osłabienie najważniejszych sygnałów głodu, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia masy ciała.

Receptory GLP-1 występują również w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych z udziałem myszy liraglutyn zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki miażdżycowej. Dodatkowo liraglutyn wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyn nie zmniejszał rozmiaru blaszki w stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Liraglutyn powoduje zmniejszenie masy ciała u ludzi głównie w wyniku utraty tkanki tłuszczowej, przy czym względna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej zmniejsza się bardziej niż ilość podskórnej tkanki tłuszczowej. Liraglutyn kontroluje łaknienie, zwiększając uczucie sytości i pełności, a jednocześnie zmniejszając uczucie głodu oraz ograniczając potrzebę zjedzenia pożywienia, w wyniku czego zmniejsza się spożycie pokarmu. Liraglutyn nie zwiększa wydatku energetycznego w porównaniu z placebo.

Liraglutyn pobudza wydzielanie insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy, powodując obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku. Efekt zależny od stężenia glukozy jest silniej wyrażony u pacjentów w stanie przedcukrzycowym i z cukrzycą w porównaniu do osób z normoglikemią. Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że liraglutyn poprawia i podtrzymuje czynność komórek beta trzustki, co wykazano na podstawie badań z wykorzystaniem homeostatycznego modelu oceny funkcji komórek beta (HOMA-B) i stosunku proinsuliny do insuliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność liraglutynu w odniesieniu do kontroli masy ciała w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorii i zwiększeniem wysiłku fizycznego oceniano w czterech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział łącznie 5 358 dorosłych pacjentów.

- **Badanie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes — 1839):** 3 731 pacjentów z otyłością ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) oraz dyslipidemią i (lub) nadciśnieniem tętniczym podzielono według stwierdzanego w badaniach przesiewowych stanu przedcukrzycowego oraz wyjściowej wartości BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $< 30 \text{ kg/m}^2$). U wszystkich 3 731 zrandomizowanych pacjentów leczenie trwało 56 tygodni, a u 2 254 pacjentów ze stwierdzonym w badaniach przesiewowych stanem przedcukrzycowym leczenie trwało 160 tygodni. Po każdym z obydwu okresów leczenia następował 12-tygodniowy okres obserwacyjny bez podawania leku/placebo. Leczeniu wszystkich pacjentów towarzyszyła kontrola stylu życia polegająca na stosowaniu diety niskokalorycznej oraz wykonywaniu ćwiczeń fizycznych.
W trwającej 56 tygodni części badania 1 oceniano zmniejszenie masy ciała u 3 731 zrandomizowanych pacjentów (badanie ukończyło 2 590 osób).
W trwającej 160 tygodni części badania 1 oceniano czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 u 2 254 zrandomizowanych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (badanie ukończyło 1 128 osób).
- **Badanie 2 (SCALE Diabetes — 1922):** Trwające 56 tygodni badanie, w którym oceniano zmniejszenie masy ciała u 846 zrandomizowanych (badanie ukończyło 628 uczestników) pacjentów z otyłością i nadwagą oraz niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (wartość HbA_{1c} w zakresie od 7% do 10%). Na początku badania, jako leczenie podstawowe stosowano

- tylko dietę i wysiłek fizyczny, metforminę, pochodną sulfonilomocznika, glitazony w monoterapiach lub dowolne skojarzenie wymienionych metod leczenia.
- **Badanie 3 (SCALE Sleep Apnoea — 3970):** Trwające 32 tygodnie badanie, w którym oceniano stopień ciężkości bezdechu sennego i zmniejszenie masy ciała u 359 zrandomizowanych (badanie ukończyło 276 uczestników) pacjentów z otyłością i umiarkowanie ciężkim lub ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym.
 - **Badanie 4 (SCALE Maintenance — 1923):** Trwające 56 tygodni badanie, w którym oceniano utrzymanie masy ciała i zmniejszenie masy ciała u 422 zrandomizowanych (badanie ukończyło 305 uczestników) pacjentów z otyłością i nadwagą oraz z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią, po wcześniejszym zmniejszeniu masy ciała o $\geq 5\%$ w wyniku stosowania diety niskokalorycznej.

Masa ciała

We wszystkich badanych grupach większą redukcję masy ciała uzyskano u pacjentów z otyłością lub nadwagą stosujących liraglutyd, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. We wszystkich grupach uczestników zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ i $> 10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (tabele 5-7).

W trwającej 160 tygodni części badania 1 redukcja masy ciała nastąpiła głównie w pierwszym roku i utrzymywała się przez 160 tygodni. W badaniu 4 zmniejszenie masy ciała uzyskane przed rozpoczęciem leczenia utrzymało się u większej liczby osób stosujących liraglutyd w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (odpowiednio u 81,4% i 48,9%). Dane dotyczące zmniejszenia masy ciała, osób odpowiadających na leczenie, zmian masy ciała zachodzących w czasie oraz skumulowanego rozkładu zmian masy ciała (%) w badaniach 1-4 przedstawiono w tabelach 5-9 oraz na rysunkach 1, 2 i 3.

Zmniejszenie masy ciała po 12 tygodniach leczenia liraglutylem (3,0 mg)

Za osoby wcześniej odpowiadające na leczenie uznano pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ po 12 tygodniach leczenia liraglutylem w dawce terapeutycznej (zwiększanie dawki przez 4 tygodnie, a następnie stosowanie dawki terapeutycznej przez 12 tygodni). W trwającej 56 tygodni części badania 1, zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ uzyskano po 12 tygodniach u 67,5% pacjentów. W badaniu 2 zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ uzyskano po 12 tygodniach u 50,4% pacjentów. Przewiduje się, że w trakcie dalszego leczenia liraglutylem, po upływie 1 roku zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ nastąpi u 86,2%, a o $\geq 10\%$ u 51% osób wcześniej odpowiadających na leczenie. Przewiduje się, że u osób wcześniej odpowiadających na leczenie po upływie 1 roku terapii, masa ciała zmniejszy się średnio o 11,2% w stosunku do masy wyjściowej (o 9,7% u mężczyzn i 11,6% u kobiet). W grupie osób, u których po 12 tygodniach leczenia liraglutylem w dawce terapeutycznej uzyskano zmniejszenie masy ciała o $< 5\%$, odsetek pacjentów, u których po upływie 1 roku masa ciała nie zmniejszyła się o $\geq 10\%$ wynosi 93,4%.

Kontrola glikemii

Leczenie liraglutylem wiązało się z istotną poprawą parametrów kontroli glikemii w podgrupach osób z normoglikemią, w stanie przedcukrzycowym i z cukrzycą typu 2. W trwającej 56 tygodni części badania 1, cukrzyca typu 2 rozwinęła się u mniejszej liczby osób leczonych liraglutylem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (0,2% w porównaniu z 1,1%). Odwrócenie stanu przedcukrzycowego z początku badania, wykazano u większej liczby osób w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (69,2% w porównaniu z 32,7%). W trwającej 160 tygodni części badania 1, głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę typu 2 ocenianą jako czas do rozpoznania cukrzycy. W 160 tygodniu leczenia u 3% pacjentów leczonych liraglutylem oraz 11% leczonych placebo zdiagnozowano cukrzycę typu 2. Szacowany czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 wśród pacjentów leczonych produktem liraglutyd w dawce 3,0 mg był 2,7 razy dłuższy (przy 95% przedziale ufności [1,9; 3,9]), a współczynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 wyniósł 0,2 dla produktu liraglutyd w porównaniu do placebo.

Kardiometaboliczne czynniki ryzyka

W porównaniu do placebo, leczenie liraglutydem powodowało istotne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie obwodu pasa (tabele 5, 6 i 7).

Wskaźnik bezdechów i sypień oddychania (ang. AHI, Apnoea-Hypopnoea Index)

Według oceny na podstawie zmiany wskaźnika AHI w stosunku do wartości wyjściowej, leczenie liraglutydem wiązało się z istotnym zmniejszeniem stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego w porównaniu do placebo (tabela 8).

Tabela 5 Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd (N = 2 437)	Placebo (N = 1 225)	Liraglutyd w porównaniu z placebo		
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $> 10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne	Wartość wyjściow a	Zmiana	Wartość wyjściow a	Zmiana	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obwód pasa, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 56. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 56. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $> 10\%$, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward).

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

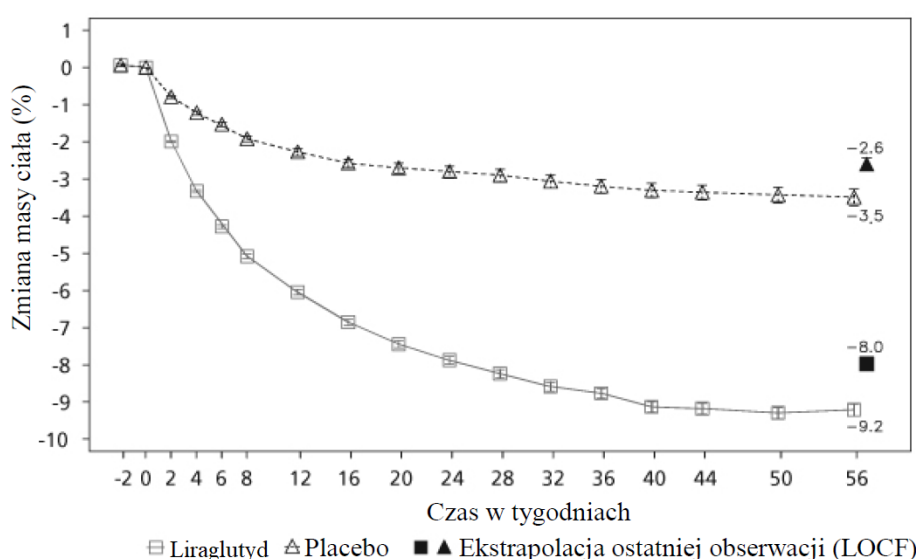
Tabela 6 Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 160 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd (N = 1 472)	Placebo (N = 738)	Liraglutyd w porównaniu z placebo
Masa ciała			

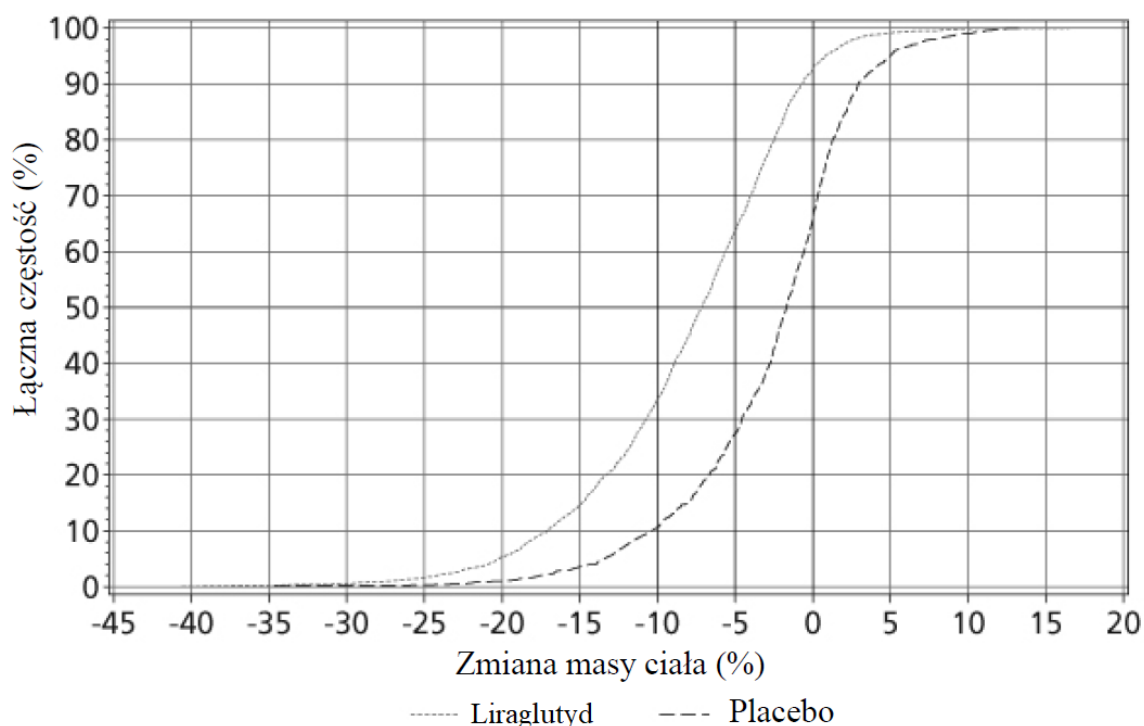
	Liraglutyd (N = 1 472)	Placebo (N = 738)	Liraglutyd w porównaniu z placebo		
Wyjściowa, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Średnia zmiana w 160. tygodniu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Średnia zmiana w 160. tygodniu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 160. tygodniu, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $> 10\%$ w 160. tygodniu, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne	Wartość wyjścio wa	Zmiana	Wartość wyjścio wa	Zmiana	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obwód pasa, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 160. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 160. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $> 10\%$, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward).

** p < 0,0001. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).



Wartości obserwowane u pacjentów, którzy zgłosili się na każdą wyznaczoną wizytę
Rysunek 1 Zmiana masy ciała (%) w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu 1 (tygodnie 0-56)



Ekstrapolacja ostatniej obserwacji (LOCF).

Rysunek 2 Skumulowany rozkład zmian masy ciała (%) po 56 tygodniach leczenia w badaniu 1

Tabela 7 Badanie 2: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd (N = 412)		Placebo (N = 211)		Liraglutyd w porównaniu z placebo
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $> 10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Stężenie glukozy we krwi i czynniki kardiometaboliczne					
	Wartość wyjściow a	Zmiana	Wartość wyjściow a	Zmiana	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Obwód pasa, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i

obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 56. tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 56. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $> 10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward).

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval).

FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 8 Badanie 3: Zmiana masy ciała i wartości wskaźnika AHI po 32 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd (N = 180)		Placebo (N = 179)		Liraglutyd w porównaniu z placebo
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Średnia zmiana w 32. tygodniu, % (95% CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Średnia zmiana w 32. tygodniu, kg (95% CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o ≥ 5% w 32. tygodniu, % (95% CI)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o > 10% w 32. tygodniu, % (95% CI)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Wartość wyjścio wa	Zmiana	Wartość wyjścio wa	Zmiana	
Wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania (AHI), liczba przypadków na godzinę	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

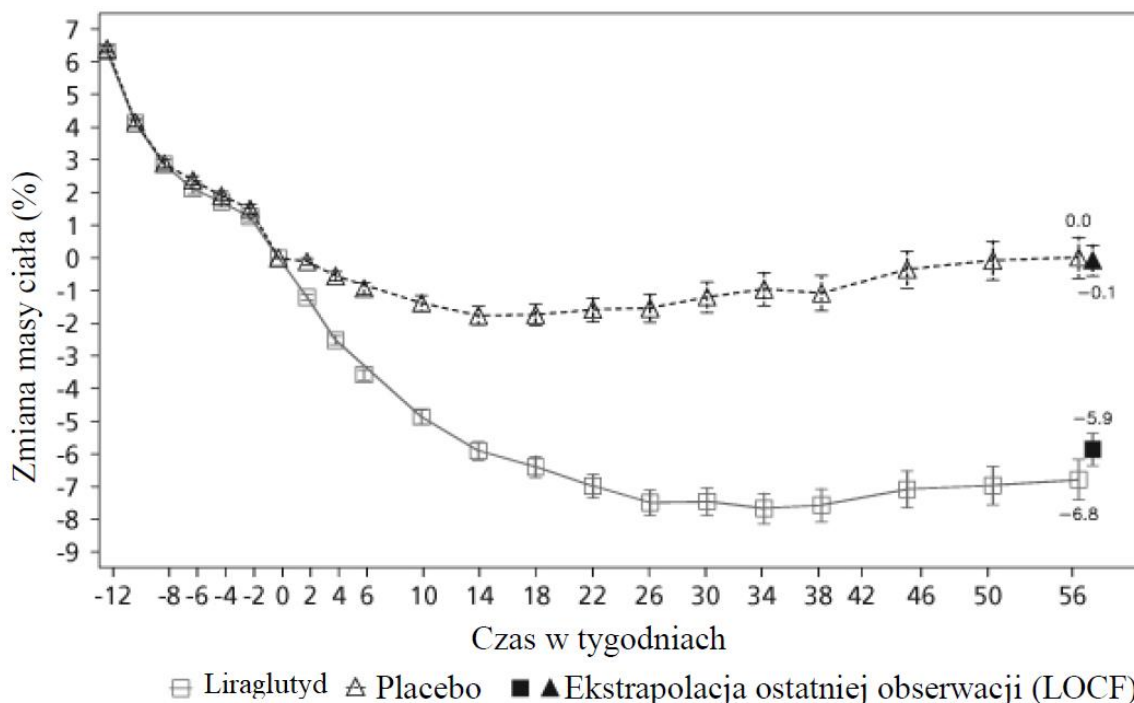
Pełna analiza. Wartości wyjściowe wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych w 32. tygodniu są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów) a porównania stosowanych terapii w 32. tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi (95% CI). Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $> 10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans.

Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Tabela 9 Badanie 4: Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w tygodniu 56

	Liraglutyd (N = 207)	Placebo (N = 206)	Liraglutyd w porównaniu z placebo
Wyjściowa, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $> 10\%$ w 56. tygodniu, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniu 56 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a kontrasty między grupami w tygodniu 56 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. confidence interval). SD=odchylenie standardowe (ang. standard deviation).



Wartości obserwowane u pacjentów, którzy zgłosili się na każdą wyznaczoną wizytę

Rysunek 3 Zmiana masy ciała (%) w czasie względem okresu randomizacji (tydzień 0), badanie4

W okresie poprzedzającym tydzień 0 pacjenci byli leczeni wyłącznie z zastosowaniem niskokalorycznej diety oraz ćwiczeń fizycznych. W tygodniu 0 pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących liraglutyd lub placebo.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących liraglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. W badaniach klinicznych u 2,5% pacjentów otrzymujących liraglutyd doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. Nie powiązano wytworzenia przeciwciał ze zmniejszoną skutecznością liraglutylu.

Ocena parametrów układu sercowo-naczyniowego

Poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (ang. *Major adverse cardiovascular events*, MACE) zostały ocenione przez zewnętrzną niezależną grupę ekspertów i zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. We wszystkich długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem liraglutylu stwierdzono 6 przypadków MACE u pacjentów leczonych liraglutylu oraz 10 przypadków MACE u pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko względne i 95% CI dla liraglutylu w porównaniu placebo wynosi 0,33 [0,12; 0,90].

W badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem liraglutylu obserwowano przyspieszenie akcji serca średnio o 2,5 uderzeń na minutę (od 1,6 do 3,6 uderzeń na minutę w zależności od badania) w stosunku do wartości wyjściowej. Częstość akcji serca osiągnęła szczytowe wartości po około 6

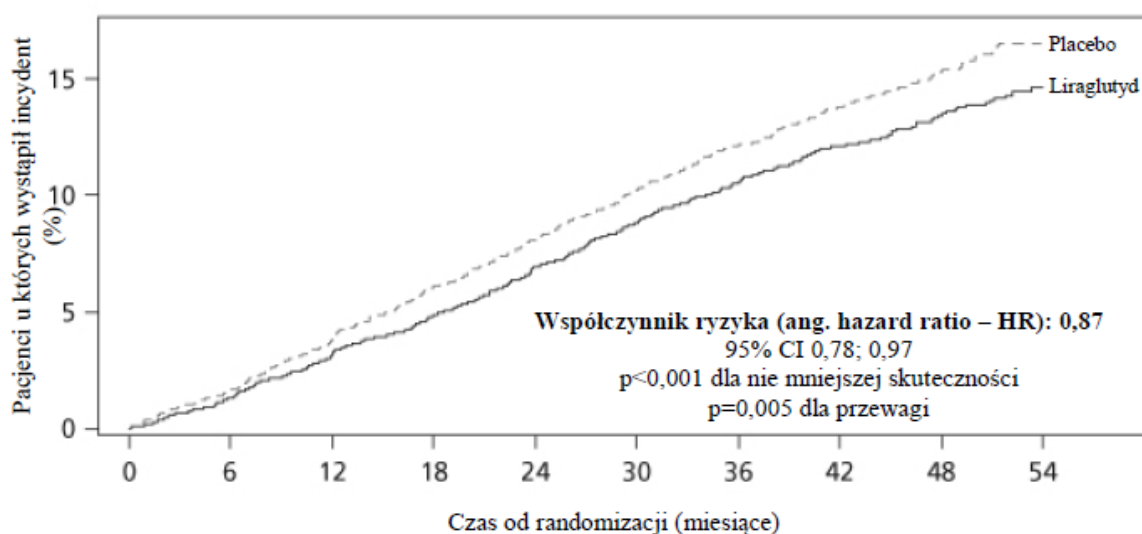
tygodniach. Nie ustalono długoterminowego wpływu klinicznego tego średniego wzrostu częstości akcji serca. Zmiana częstości akcji serca była odwracalna i ustępowała po przerwaniu terapii liraglutydem (patrz rozdział 4.4).

Badanie LEADER: Skuteczność i działanie liraglutylu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych to badanie prowadzone z udziałem 9 340 pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. U zdecydowanej większości pacjentów występowała choroba sercowo-naczyniowa. Pacjenci zostali zrandomizowani albo do grupy, której raz na dobę podawano liraglutyd w dawce do 1,8 mg (4 668) albo do grupy placebo (4 672); w obu przypadkach leczenie prowadzono jako uzupełnienie standardowego leczenia.

Czas obserwacji wynosił od 3,5 roku do 5 lat. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lata, a średni współczynnik BMI 32,5 kg/m². Średnia wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 8,7 i uległa poprawie po 3 latach o 1,2 % w grupie pacjentów leczonych liraglutydem i o 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek z poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (ang. Major Adverse Cardiovascular

Event (MACE): zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.

Liraglutyd znacząco zmniejszył wskaźnik występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy, MACE) w porównaniu do placebo (3,41 w porównaniu do 3,90 na 100 pacjento-lat obserwacji odpowiednio w grupie pacjentów leczonych liraglutydem i otrzymujących placebo) z obniżeniem ryzyka o 13%, współczynnik ryzyka (HR) 0,87, [0,78; 0,97] [95% CI] (p = 0,005) (patrz Rysunek 4).



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

Ogół pacjentów w populacji badanej (ang. full analysis set – FAS).

Rysunek 4: Wykres Kaplana-Meiera uwzględniający czas do wystąpienia pierwszego incydentu MACE – populacja FAS

Dzieci i młodzież

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, w którym skuteczność w zakresie redukcji masy ciała oraz bezpieczeństwo stosowania liraglutylu były porównywane z placebo u młodzieży z otyłością w wieku 12 lat i powyżej, po 56 tygodniach leczenia wykazano większą skuteczność liraglutylu w porównaniu do placebo w zakresie redukcji masy ciała (obliczoną jako standardowe odchylenie wskaźnika masy ciała (BMI SDS, ang. body mass index standard deviation score)) (tabela 10).

U większego odsetka pacjentów osiągnięto zmniejszenie BMI $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$ podczas stosowania liraglutytu niż w przypadku stosowania placebo, a także większą redukcję średniej wartości BMI i masy ciała (tabela 10). Po dodatkowych 26 tygodniach obserwacji prowadzonej po zakończeniu aktywnej fazy badania zaobserwowano przyrost masy ciała pacjentów podczas stosowania liraglutytu w porównaniu z placebo (tabela 10).

Tabela 10 Badanie 4180: Zmiana masy ciała i BMI względem wartości wyjściowej w tygodniu 56 oraz zmiana BMI SDS od tygodnia 56 do tygodnia 82

	Liraglutyd (N = 125)	Placebo (N = 126)	Liraglutyd w porównaniu z placebo
BMI SDS			
Wyjściowe, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Średnia zmiana w 56. tygodniu (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Tydzień 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Średnia zmiana od 56 do 82 tygodnia, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Masa ciała			
Wyjściowa, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Średnia zmiana w 56. tygodniu, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Wyjściowe, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Średnia zmiana w 56. tygodniu, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w tygodniu 56, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w 56 tygodniu, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Pełna analiza. Wartości wyjściowe BMI SDS, masy ciała i BMI, wartości wyjściowe wyrażone jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniu 56 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a różnice między grupami w tygodniu 56 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. W przypadku BMI SDS, wartości w tygodniu 56 wyrażone jako średnie zmiany od tygodnia 56 do tygodnia 82 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a różnice między grupami w tygodniu 82 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których wyjściowa wartość BMI zmniejszyła się o $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wyniki uzyskano z ramienia placebo wykorzystując rekomendowaną metodę imputacji wielokrotnych ($\times 100$).

*p < 0,01, **p < 0,001. CI=przedział ufności (ang. *confidence interval*). SD=odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Biorąc pod uwagę tolerancję, 103 pacjentów (82,4%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg; 11 pacjentów (8,8%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 2,4 mg, na której poprzestali; 4 pacjentów (3,2%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 1,8 mg, na której poprzestali; 4 pacjentów (3,2%) stosowało dawki zwiększane stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 1,2 mg, na której poprzestali; natomiast 3 pacjentów (2,4%) pozostało przy dawce 0,6 mg. Po 56 tygodniach leczenia nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na wzrost ani na dojrzewanie płciowe.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania liraglutytu w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży z zespołem Pradera-Williego oceniono w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez 16 tygodni oraz metodą otwartej próby przez 36 tygodni. Do badania włączono

32 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat (grupa A) i 24 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat (grupa B). Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grup otrzymujących liraglutyd lub placebo. Leczenie pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg rozpoczęto od najmniejszej dawki, 0,3 mg zamiast 0,6 mg; dawka była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 2,4 mg. Estymowane średnie wartości BMI SDS w 16. tygodniu (grupa A: -0,20 w porównaniu do -0,13, grupa B: -0,50 w porównaniu do -0,44) i w 52. tygodniu (grupa A: -0,31 w porównaniu do -0,17, grupa B: -0,73 w porównaniu do -0,67) były podobne w odniesieniu do stosowania liraglutynu, jak i placebo. W badaniu nie zaobserwowano żadnych dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W 56-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym 82 dzieci z otyłością w wieku od 6 do < 12 lat zrandomizowano w stosunku 2:1 do grup otrzymujących liraglutyd w dawce 3,0 mg lub placebo raz na dobę. W trakcie badania wszyscy pacjenci otrzymali porady odnośnie zdrowego sposobu odżywiania i aktywności fizycznej.

Pod koniec leczenia (tydzień 56.) poprawa BMI w grupie otrzymującej liraglutyd była większa i klinicznie istotna w porównaniu do placebo (patrz tabela 11). Ponadto, u większego odsetka pacjentów osiągnięto zmniejszenie BMI $\geq 5\%$ podczas stosowania liraglutynu niż w przypadku stosowania placebo (patrz tabela 11).

Tabela 11 Badanie SCALE KIDS 4392: Wyniki w tygodniu 56

	Liraglutyd (N = 56)	Placebo (N = 26)	Liraglutyd w porównaniu z placebo
BMI			
Średnie wyjściowe BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej, % (95% CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56, -3,24)
Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w tygodniu 56, OR (95% CI)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36, 28,79)
Masa ciała			
Średnia wyjściowa masa ciała, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej, % (95% CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

BMI: wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index), SD: odchylenie standardowe (ang. standard deviation), CI: przedział ufności (ang. confidence interval).

Wartości wyjściowe BMI i masy ciała, wartości wyjściowe wyrażone jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniu 56 są estymowanymi średnimi (metoda najmniejszych kwadratów), a różnice między grupami w tygodniu 56 są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których wyjściowa wartość BMI zmniejszyła się o $\geq 5\%$ przedstawiono oszacowane ilorazy szans ANCOVA: Wyniki z tygodnia 56 zostały przeanalizowane przy użyciu modelu analizy kowariancji, w którym uwzględniono zrandomizowane leczenie, grupy stratyfikowane (płeć i stadium według skali Tannera na początku badania) i interakcję między grupami stratyfikowanymi jako czynniki oraz wartości wyjściowe odpowiednich punktów końcowych jako kowariaty. RD-MI: Brakujące obserwacje zostały wielokrotnie ($\times 1\,000$) imputowane na podstawie danych zgromadzonych od uczestników, niezależnie od zrandomizowanego ramienia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Wełnianie liraglutynu po podaniu podskórnym było powolne, a stężenie maksymalne osiągnięte było po około 11 godzinach od podania. Średnie stężenie liraglutynu po osiągnięciu stanu równowagi ($AUC_{\tau/24}$) wynosiło w przybliżeniu 31 nmol/l u pacjentów otyłych (BMI 30-40 kg/m²) po podaniu 3 mg liraglutynu. Ekspozycja na liraglutyd rosła proporcjonalnie do dawki. Całkowita biodostępność liraglutynu po podaniu podskórnym wynosi około 55%.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 20-25 l (u osoby o masie około 100 kg). Liraglutyd jest w znacznym stopniu wiązany przez białka osocza (> 98%).

Metabolizm

W ciągu 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki [³H]-liraglutynu zdrowym osobom, liraglutyd występował w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa mniej istotne metabolity ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ całkowitej radioaktywności osocza).

Eliminacja

Liraglutyd jest endogennie metabolizowany w podobny sposób jak wielkocząsteczkowe białka, bez możliwości wskazania konkretnego narządu jako głównej drogi eliminacji. Po podaniu dawki [³H]-liraglutynu nie wykryto w moczu ani w kale liraglutynu w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część radioaktywnego związku została wydalona jako metabolity pochodne liraglutynu w moczu lub kale (odpowiednio 6% i 5%). Radioaktywny związek w moczu i kale został wydany głównie w ciągu pierwszych 6-8 dni i odpowiada trzem mniej istotnym metabolitom.

Średni klirens po podaniu podskórnym liraglutynu wynosi w przybliżeniu 0,9-1,4 l/h z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 13 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Z wyników badań farmakokinetycznych u osób z nadwagą i otyłych (w wieku od 18 do 82 lat) wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania w związku z wiekiem pacjenta.

Płeć

Z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że u kobiet klirens liraglutynu, skorygowany względem masy ciała, jest o 24% niższy w porównaniu do mężczyzn. Analiza zależności ekspozycja-odpowiedź wykazała, że nie ma konieczności dostosowywania dawki zależnie od płci pacjenta.

Pochodzenie etniczne

Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych pacjentów, wśród których były osoby z nadwagą i otyłością rasy białej, czarnej, Azjatów i Latynosów/nie-Latynosów wynika, że pochodzenie etniczne nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę liraglutynu.

Masa ciała

Ekspozycja na liraglutyd zmniejsza się wraz ze wzrostem wyjściowej masy ciała. Dobowa dawka liraglutynu wynosząca 3,0 mg zapewniła odpowiednią ogólnoustrojową ekspozycję na lek u pacjentów o masie ciała w zakresie 60-234 kg, ocenioną w badaniach klinicznych na podstawie zależności ekspozycja-odpowiedź. U pacjentów o masie ciała > 234 kg nie badano ekspozycji na liraglutyd.

Zaburzenia czynności wątroby

Dokonano oceny farmakokinetyki liraglutynu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w badaniu z użyciem pojedynczej dawki (0,75 mg). Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się o 13-23% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. Ekspozycja była znacząco niższa (44%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 według skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki (0,75 mg) stwierdzono, że ekspozycja na liraglutyd była mniejsza u pacjentów z niewydolnością nerek niż u osób z normalną czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% u pacjentów z łagodną (klirens

kreatyniny, CrCl 50-80 mL/min), umiarkowaną (CrCl 30-50 mL/min) oraz ciężką (CrCl < 30 mL/min) niewydolnością nerek i w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne liraglutytu w dawce 3,0 mg były oceniane w badaniach klinicznych z udziałem młodzieży z otyłością w wieku od 12 do 18 lat (134 pacjentów, masa ciała 62-178 kg). Ekspozycja na liraglutyd u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) była porównywalna do ekspozycji u dorosłych z otyłością.

Właściwości farmakokinetyczne dla liraglutytu w dawce 3,0 mg były także oceniane w badaniach klinicznych u dzieci z otyłością w wieku od 6 do 12 lat (59 pacjentów, masa ciała 35-114 kg). Ekspozycja na liraglutyd u dzieci (w wieku od 6 do 12 lat) była większa niż u dorosłych i młodzieży. Po uwzględnieniu korekty masy ciała, ekspozycja była porównywalna do tej u dorosłych i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy wykryto niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. U szczurów poziom dawkowania bez obserwowanego szkodliwego skutku (ang. NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) nie został określony. Guzów tych nie zaobserwowano u małp, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego związku w odniesieniu do ludzi jest niewielkie, ale nie można wykluczyć go całkowicie. Nie wykryto żadnych innych guzów związanych z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, choć ujawniły nieco zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie życia płodowego przy podawaniu największej dawki. Podawanie liraglutytu w środkowym okresie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu z niejednoznacznym wpływem na żebra u szczurów i zmienność kośćca u królików. Ekspozycja na liraglutyd powodowała spowolnienie wzrostu szczurów w okresie noworodkowym, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem. Nie wiadomo, czy spowolnienie wzrostu młodych szczurów wynika ze zmniejszonego spożycia mleka związanego z bezpośrednim wpływem GLP-1, czy ze zmniejszonego wytwarzania mleka przez matkę, spowodowanego mniejszą podażą kalorii.

U młodych szczurów, przy klinicznie znaczącej ekspozycji, liraglutyd powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno samców, jak i samic. Opóźnienie to nie miało wpływu na płodność i zdolność reprodukcyjną obu płci, ani na zdolność samic do utrzymania ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Disodu wodorofosforan dwuwodny
Fenol
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu leczniczego Ablymico mogą spowodować degradację liraglutylu. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po pierwszym użyciu: 1 miesiąc

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Po pierwszym użyciu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (bromobutyl) i laminowany gumowy element w wielodawkowym, jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z akrylanu butadienowo-styrenowego, poliacetalu i policykloheksylenodimetylotereftalanu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 mL roztworu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Wielkość opakowań to 1, 3 lub 5 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór nie powinien być stosowany, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Produktu leczniczego Ablymico nie należy stosować, jeśli był on zamrożony.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami o długości do 8 mm i grubości od 32 G.

Opakowanie nie zawiera igieł.

Pacjenta należy poinformować, aby usuwał igłę do wstrzykiwań po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Zapobiega to zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi produktu leczniczego. Zapewnia to także precyzyjne dawkowanie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2036/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

ANEKS II

- A. <WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY> <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. <WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY> <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ablymico 6 mg/mL roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
liraglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 mL zawiera 6 mg liraglutynu. Jeden wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutynu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glikol propylenowy, disodu wodorofosforan dwuwodny, fenol, wodorotlenek sodu/kwas
chlorowodorowy (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
3 wstrzykiwacze
5 wstrzykiwaczy

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 mL roztworu i może dostarczyć lek w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg,
1,8 mg,
2,4 mg i 3,0 mg

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Opakowanie nie zawiera igieł.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zaprzestać używania wstrzykiwacza po miesiącu od pierwszego użycia

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 -18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ablymico

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Ablymico 6 mg/mL do wstrzykiwań
liraglutyd
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ablymico, 6 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu liraglutyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ablymico i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ablymico
3. Jak stosować lek Ablymico
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ablymico
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ablymico i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ablymico

Ablymico jest lekiem powodującym zmniejszenie masy ciała, zawierającym substancję czynną liraglutyd. Substancja ta przypomina naturalnie występujący hormon, glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), który jest uwalniany w jelitach po posiłku. Ablymico działa poprzez wpływ na receptory w mózgu, które kontrolują apetyt, powodując uczucie pełności i zmniejszenie odczucia głodu. Może to pomóc w ograniczeniu ilości spożywanego pokarmu i zmniejszeniu masy ciała.

W jakim celu stosuje się lek Ablymico

Ablymico jest lekiem wspomagającym utratę masy ciała, stosowanym łącznie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi u osób dorosłych w wieku 18 lat i powyżej, u których:

- BMI wynosi 30 kg/m² lub powyżej (otyłość) lub
- BMI wynosi od 27 kg/m² do mniej niż 30 kg/m² (nadwaga) i występują stany związane z nadwagą (takie jak cukrzyca, wysokie ciśnienie tętnicze, nieprawidłowy poziom tłuszczów we krwi lub zaburzenia oddychania podczas snu zwane „bezdech senny”).

Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) jest współczynnikiem masy ciała w stosunku do wzrostu.

Stosowanie leku Ablymico należy kontynuować tylko wówczas, gdy początkowa masa ciała zmniejszyła się o co najmniej 5% w ciągu 12 tygodni stosowania leku w dawce 3,0 mg/dobę (patrz punkt 3). Aby kontynuować leczenie należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Ablymico może być stosowany jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:

- otyłością (zdiagnozowaną przez lekarza)
- masą ciała powyżej 60 kg

Stosowanie leku Ablymico może być kontynuowane, jeśli wskaźnik masy ciała zmniejszył się o co najmniej 4% w ciągu 12 tygodni stosowania leku w dawce 3,0 mg/dobę lub w dawce maksymalnej tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 3). Aby kontynuować leczenie należy skonsultować się z

lekarzem.

Lek Ablymico jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat z:

- otyłością (zdiagnozowaną przez lekarza)
- masą ciała ≥ 45 kg

Stosowanie leku Ablymico może być kontynuowane, jeśli wskaźnik masy ciała zmniejszył się o co najmniej 4% w ciągu 12 tygodni stosowania leku w dawce 3,0 mg/dobę lub w dawce maksymalnej tolerowanej przez pacjenta (patrz punkt 3). Aby kontynuować leczenie należy skonsultować się z lekarzem.

Dieta i ćwiczenia

Lekarz rozpocznie od wprowadzenia diety i programu ćwiczeń fizycznych. Należy stosować się do tych zaleceń w trakcie leczenia lekiem Ablymico.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ablymico

Kiedy nie stosować leku Ablymico

- jeśli pacjent ma uczulenie na liraglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ablymico należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Stosowanie leku Ablymico u pacjentów z ciężką niewydolnością serca nie jest zalecane.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub pacjenci dializowani powinni skonsultować się z lekarzem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby powinni skonsultować się z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z ostrym zapaleniem żołądka lub jelit powodującym opóźnienie opróżniania żołądka (tzw. gastropareza) lub z nieswoistym zapaleniem jelit.

Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Ablymico.

Pacjenci z cukrzycą

Pacjenci chorzy na cukrzycę nie powinni stosować leku Ablymico jako zamiennika insuliny.

Zapalenie trzustki

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki, należy skonsultować się z lekarzem.

Stan zapalny pęcherzyka żółciowego i kamienie żółciowe

Podczas znacznej utraty masy ciała pacjent jest narażony na pojawienie się kamieni żółciowych, a w konsekwencji na zapalenie pęcherzyka żółciowego. Należy zaprzestać stosowania leku Ablymico i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli pojawi się ostry ból w górnej części brzucha, zwykle silniejszy po prawej stronie pod żebrami. Ból może promieniować w stronę pleców lub prawego ramienia. Patrz punkt 4.

Choroba tarczycy

W przypadku choroby tarczycy, w tym guzków i powiększenia tarczycy, należy skonsultować się z lekarzem.

Częstość akcji serca

Jeżeli w trakcie leczenia lekiem Ablymico wystąpią kołatania (odczucie bicia serca) lub uczucie przyspieszenia akcji serca podczas spoczynku, należy zwrócić się do lekarza.

Utrata płynów i odwodnienie

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Ablymico może nastąpić utrata płynów ustrojowych lub odwodnienie organizmu. Może to być spowodowane nudnościami (mdłościami), wymiotami i biegunką. Należy pić dużo płynów, aby uniknąć odwodnienia. W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Patrz punkt 4.

Dzieci

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność liraglutylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane.

Lek Ablymico a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli:

- pacjent przyjmuje leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonilomocznika (takie jak glimepiryd lub glibenklamid) lub insulinę – możliwe jest wystąpienie małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii) w przypadku stosowania leku Ablymico razem z wymienionymi lekami przeciwcukrzycowymi. Aby zapobiec małemu stężeniu cukru we krwi, lekarz może zmienić dawkę leku przeciwcukrzycowego. Patrz punkt 4 - objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi. Jeśli należy dostosować dawkę insuliny, lekarz może zalecić częstsze sprawdzanie stężenia cukru we krwi.
- pacjent przyjmuje warfarynę lub inne leki doustne, które zmniejszają krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe). Może być konieczne częstsze wykonywanie badań oceniających krzepliwość krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna stosować leku Ablymico. Brak jest danych na temat wpływu leku Ablymico na zdrowie dziecka.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Ablymico. Brak jest informacji dotyczących przenikania liraglutylu do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ablymico prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących lek Ablymico mogą pojawić się zawroty głowy, głównie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (patrz „Możliwe działania niepożądane”). W przypadku występowania zawrotów głowy, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Aby uzyskać więcej informacji, należy zwrócić się do lekarza.

Lek Ablymico zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ablymico

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lekarz rozpocznie od wprowadzenia diety i programu ćwiczeń fizycznych. Należy stosować się do tych zaleceń w trakcie leczenia lekiem Ablymico.

Jaką ilość leku należy wstrzykiwać

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od niskiej dawki, którą należy stopniowo zwiększać w ciągu pierwszych pięciu tygodni leczenia.

- Dawka początkowa leku Ablymico wynosi 0,6 mg raz na dobę, przez co najmniej tydzień.
- Dawkę należy zwiększać stopniowo o 0,6 mg, zgodnie z zaleceniami lekarza, zazwyczaj co tydzień, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 3,0 mg raz na dobę.

Lekarz udzieli informacji jaką ilość leku Ablymico należy przyjąć w kolejnych tygodniach terapii. Zwykle zalecany jest sposób dawkowania przedstawiony w tabeli poniżej.

Tydzień	Wstrzyknięta dawka
Tydzień 1.	0,6 mg raz na dobę
Tydzień 2.	1,2 mg raz na dobę
Tydzień 3.	1,8 mg raz na dobę
Tydzień 4.	2,4 mg raz na dobę
Od 5. Tygodnia	3,0 mg raz na dobę

Po osiągnięciu zalecanej dawki 3,0 mg w tygodniu 5. należy ją utrzymać do końca terapii. Nie należy dalej zwiększać dawki.

Wyniki leczenia lekarz będzie oceniać regularnie.

Dzieci i młodzież (od 6 do 18 lat)

W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz tabela powyżej w punkcie dotyczącym dorosłych). Dawkę należy zwiększać stopniowo aż do osiągnięcia dawki wynoszącej 3,0 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Dobowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Jak i kiedy stosować lek Ablymico

- Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza, lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy go używać.
- Lek Ablymico można przyjmować o każdej porze dnia, razem z pokarmem i napojem lub niezależnie od nich.
- Należy przyjmować lek Ablymico w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia – pacjent może wybrać najbardziej dogodną dla siebie porę.

Miejsce wstrzyknięcia

Lek Ablymico należy wstrzykiwać pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

- Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to przednia część talii (brzuch) lub ud oraz ramię.
- Każdego dnia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w celu zmniejszenia ryzyka powstawania zgrubień.

- Nie należy wstrzykiwać leku do żyły ani do mięśnia.

Szczegółowa instrukcja znajduje się na odwrocie niniejszej ulotki.

Pacjenci z cukrzycą

Jeśli pacjent choruje na cukrzycę, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Aby zapobiec małemu stężeniu cukru we krwi, lekarz może dostosować dawkę leków przeciwcukrzycowych.

- Leku Ablymico nie należy mieszać z innymi lekami podawanymi we wstrzyknięciach (np. z insuliną).
- Nie należy stosować leku Ablymico w skojarzeniu z innymi lekami, będącymi agonistami receptora GLP-1 (takimi jak eksenatyd lub liksysenatyd).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ablymico

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Ablymico, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pacjent może wymagać leczenia. Mogą wystąpić następujące objawy:

- mdłości (nudności),
- wymioty,
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi - patrz w punkcie działania niepożądane mogące wystąpić „Często”.

Pominięcie zastosowania leku Ablymico

- Jeśli minęło mniej niż 12 godzin od ustalonej pory przyjęcia leku, lek należy zastosować możliwie jak najszybciej.
- Jeśli jednak minęło ponad 12 godzin od momentu, kiedy powinno się zastosować lek Ablymico, należy pominąć dawkę, która nie została podana. Następnego dnia, tak jak zwykle, przyjąć kolejną dawkę.
- Nie należy następnego dnia przyjmować podwójnej dawki lub zwiększać dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Ablymico

Nie należy przerywać stosowania leku Ablymico bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja) były rzadko zgłaszane u pacjentów leczonych liraglutylem. W przypadku wystąpienia objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk gardła i twarzy, przyspieszone bicie serca, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Stany zapalne trzustki (zapalenie trzustki) były niezbyt często zgłaszane u pacjentów leczonych liraglutylem. Zapalenie trzustki może mieć poważny przebieg, potencjalnie zagrażający życiu. Należy zaprzestać stosowania leku Ablymico i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych:

- silne i uporczywe bóle brzucha (w okolicy żołądka) mogące promieniować do pleców, a także nudności i wymioty, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- mdłości (nudności), wymioty, biegunka, zaparcia, ból głowy – te objawy ustępują najczęściej po

kilku dniach lub tygodniach.

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zaburzenia czynności żołądka i jelit, takie jak niestrawność (dyspepsja), zapalenie błony śluzowej żołądka, dolegliwości żołądkowe, ból w górnej części brzucha, zgaga, wzdęcia, gazy, odbijania i suchość w jamie ustnej;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- zaburzenia smaku;
- zawroty głowy;
- trudności w zasypianiu (bezsenność), objawy te zwykle występują podczas 3 pierwszych miesięcy leczenia;
- kamienie żółciowe;
- wysypka;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zasinienie, ból, podrażnienie, swędzenie i wysypka);
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi mogą się pojawić nagle. Zaliczają się do nich: zimne poty, chłodna biała skóra, ból głowy, kołatanie serca, nudności, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, senność, uczucie osłabienia, nerwowość, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji, drżenie. Lekarz udzieli informacji na temat, jak leczyć objawy spowodowane małym stężeniem cukru we krwi i jak się zachować w przypadku pojawiania się objawów zapowiadających ten stan;
- zwiększone stężenie enzymów trzustkowych, takich jak lipaza i amylaza.

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- utrata płynów (odwodnienie), wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia i może być spowodowane wymiotami, mdłościami (nudnościami) i biegunką;
- opóźnienie opróżniania żołądka;
- stan zapalny pęcherzyka żółciowego;
- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna;
- ogólne złe samopoczucie;
- przyspieszone tętno.

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów

- upośledzenie czynności nerek;
- ostra niewydolność nerek, objawy mogą obejmować zmniejszenie objętości moczu, metaliczny smak w ustach i łatwo powstające siniaki.

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- niedrożność jelit. Ciężka postać zaparcia z dodatkowymi objawami, takimi jak ból brzucha, wzdęcia, wymioty itp.
- grudki pod skórą mogą być spowodowane przez gromadzenie się białka o nazwie amyloid (amyloidoza skórna; częstość występowania nie została określona).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ablymico

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Ablymico po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Po rozpoczęciu użytkowania wstrzykiwacza:

Wstrzykiwacz można przechowywać do jednego miesiąca w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Jeśli wstrzykiwacz nie jest używany, w celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji <ani domowych pojemników na odpadki>. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ablymico

- Substancją czynną leku jest liraglutyd. 1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 6 mg liraglutynu. Jeden wstrzykiwacz zawiera 18 mg liraglutynu.
- Pozostałe składniki to: glikol propylenowy, disodu wodorofosforan dwuwodny, fenol, wodorotlenek sodu i kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ablymico i co zawiera opakowanie

Lek Ablymico jest dostarczany jako przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 mL roztworu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg.

Lek Ablymico jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3 lub 5 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Opakowanie nie zawiera igieł.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórca

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

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

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2

1190 Wiedeń
Austri

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Tel: +39 028310371

Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Instrukcja stosowania leku Ablymico 6 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Przed użyciem wstrzykiwacza zawierającego lek Ablymico **należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji.**

Nie używać wstrzykiwacza bez wcześniejszego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.

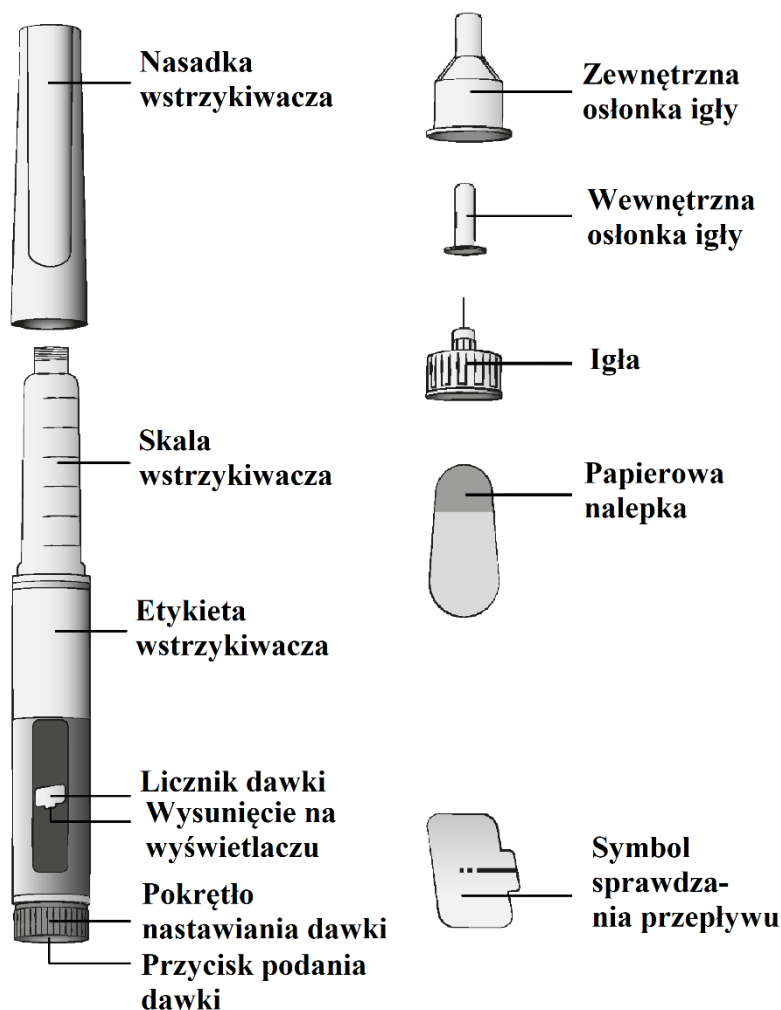
Należy rozpocząć od sprawdzenia, czy wstrzykiwacz **zawiera lek Ablymico 6 mg/mL**, następnie przyjrzeć się ilustracjom poniżej, aby zapoznać się z poszczególnymi częściami wstrzykiwacza i igły.

Osoby niewidome lub niedowidzące, które nie są w stanie odczytać licznika dawki na wstrzykiwaczu, nie powinny korzystać ze wstrzykiwacza bez pomocy. Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania wstrzykiwacza z lekiem Ablymico. Wstrzykiwacz ten umożliwia nastawienie dawki. Zawiera 18 mg liraglutynu i umożliwia podanie leku w dawkach 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg i 3,0 mg. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami o długości do 8 mm i grubości od 32 G. Opakowanie leku nie zawiera igieł.

⚠ Ważne informacje

Należy uważnie zapoznać się z tymi informacjami, ponieważ są ważne dla bezpiecznego używania wstrzykiwacza.

Wstępnie napełniony wstrzykiwacz i igła Ablymico (przykład)

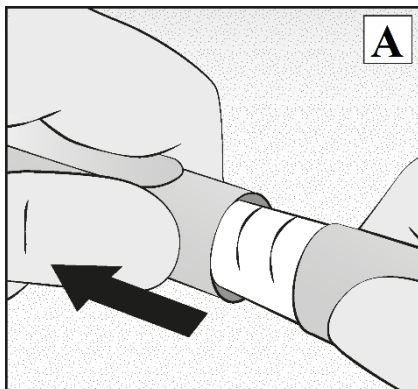


1 Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą

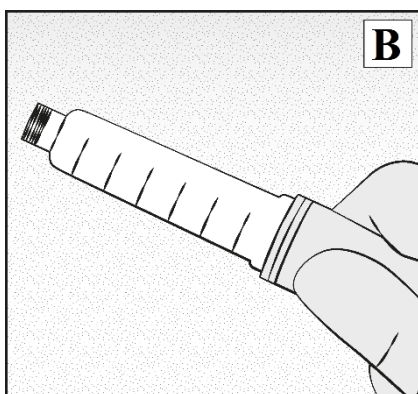
- **Sprawdzić nazwę i kolor etykiety** na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że zawiera on lek Ablymico. Jest to szczególnie ważne w przypadku stosowania kilku rodzajów leków

podawanych we wstrzyknięciach. Zastosowanie niewłaściwego leku może stanowić zagrożenie zdrowia.

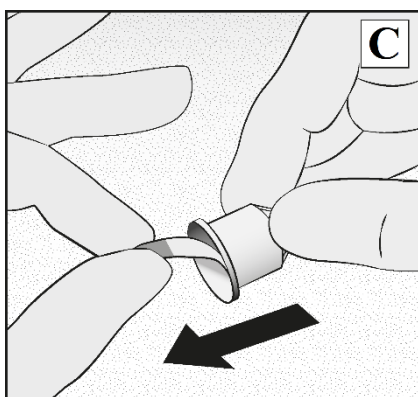
- **Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza.**



- **Sprawdzić, czy roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty i bezbarwny. Jeśli roztwór jest mętny, nie używać wstrzykiwacza.**

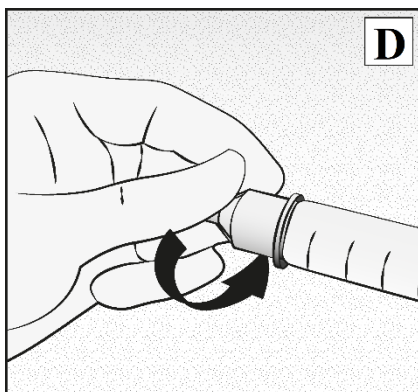


- **Wziąć nową igłę i oderwać papierową nalepkę.**



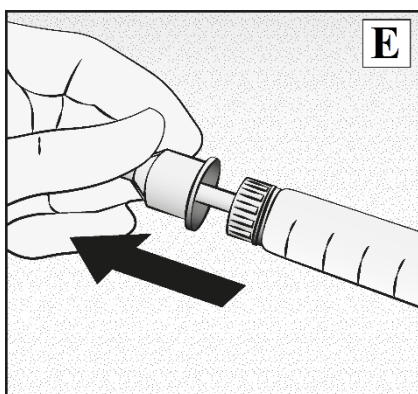
Należy upewnić się, że igła została prawidłowo założona.

- **Nalożyć igłę bezpośrednio na wstrzykiwacz.**
- **Przykręcić, aż zostanie solidnie zamocowana.**



Igła jest osłonięta dwiema osłonkami. Należy zdjąć obie osłonki. Jeśli pacjent nie zdejmie obu osłonek, roztwór **nie** zostanie wstrzyknięty.

- **Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją na później.** Będzie potrzebna po wstrzyknięciu do bezpiecznego usunięcia igły ze wstrzykiwacza.



- **Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.** Przy próbie ponownego założenia, można przypadkowo ukłuć się igłą.

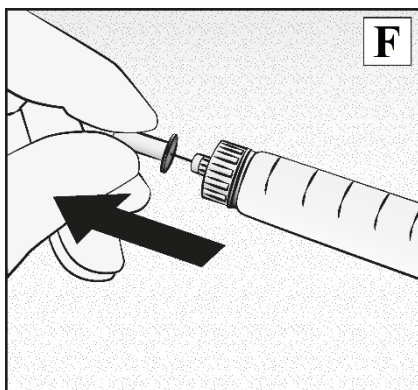
Na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe, ale podczas pierwszego użycia wstrzykiwacza należy sprawdzić przepływ roztworu.

Nie zakładać nowej igły na wstrzykiwacz, dopóki nie będzie się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

⚠ Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły.

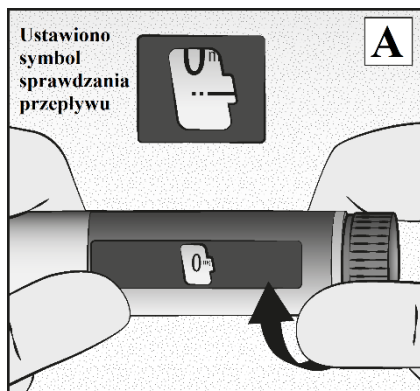
Może to zapobiec zablokowaniu igły, zanieczyszczeniu, zakażeniu i niedokładnemu dawkowaniu.

⚠ Nigdy nie używać zgiętej ani uszkodzonej igły.



2 Sprawdzenie przepływu roztworu przed użyciem każdego nowego wstrzykiwacza

- Jeśli wstrzykiwacz jest już używany, należy przejść do punktu 3 „Nastawienie dawki”. Przepływ należy sprawdzać tylko przed **pierwszym wstrzyknięciem przy użyciu każdego nowego wstrzykiwacza**.
- Obracać pokrętle nastawiania dawki do pozycji **symbolu sprawdzania przepływu (••■)**, tuż poniżej pozycji 0. Należy upewnić się, że symbol sprawdzania przepływu jest ustawiony dokładnie na środku wysunięcia na wyświetlaczu.



- Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.

Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać, aż licznik dawki powróci do pozycji 0. Wartość 0 musi znaleźć się dokładnie po środku wysunięcia na wyświetlaczu.

Na końcu igły powinna pojawić się kropla roztworu.

Na końcu igły może pozostać niewielka kropla, ale nie zostanie ona wstrzyknięta.

Jeśli nie pojawi się kropla, należy powtarzać punkt 2 „Sprawdzenie przepływu roztworu przed użyciem każdego nowego wstrzykiwacza” do 6 razy. Jeżeli kropla nadal się nie pojawia, wymienić igłę i jeszcze raz powtórzyć punkt 2 „Sprawdzenie przepływu roztworu przed użyciem każdego nowego wstrzykiwacza”.

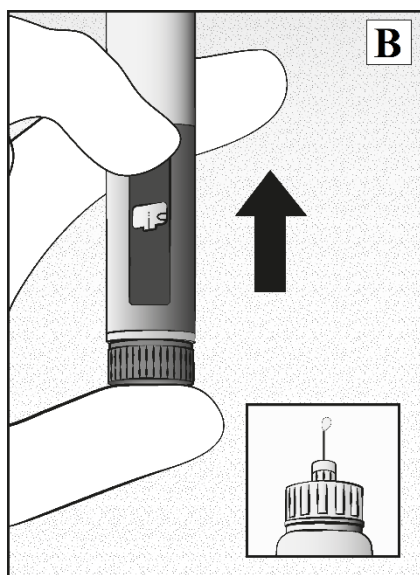
Jeżeli kropla nadal się nie pojawia, wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego.

⚠ Przed pierwszym użyciem nowego wstrzykiwacza **należy zawsze upewnić się, że kropla roztworu pojawiła się** na końcu igły. Dzięki temu można mieć pewność, że przepływ roztworu nie jest zablokowany.

Jeśli kropla nie pojawi się, lek **nie** zostanie wstrzyknięty, choć licznik dawki może się przesunąć.

Może to oznaczać, że igła jest zablokowana lub uszkodzona.

Stosowanie nowego wstrzykiwacza bez sprawdzenia przepływu przed pierwszym wstrzyknięciem może spowodować nieotrzymanie przepisanej dawki i brak zamierzonego działania leku Ablymico.



3 Nastawienie dawki

- **Obrócić pokrętkę nastawiania dawki, aż licznik dawki wskaże odpowiednią dawkę (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg lub 3,0 mg).**

Jeśli zostanie wybrana błędna dawka, można obrócić pokrętkę do przodu lub do tyłu, aby skorygować dawkę.

Na wstrzykiwaczu można nastawić dawkę do 3,0 mg.

Pokrętkę nastawiania dawki pozwala zmieniać dawkę. Tylko licznik dawki pokazuje, ile mg wybrano na dawkę.

Można nastawić do 3,0 mg na dawkę. Jeśli wstrzykiwacz zawiera mniej niż 3,0 mg leku, licznik dawki zatrzyma się, zanim wskaże wartość 3,0.

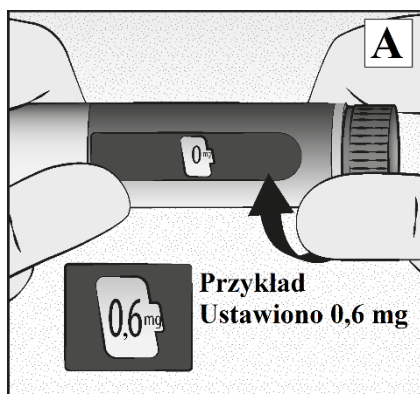
Kliknięcia pokrętki nastawiania dawki różnią się przy obrocie do przodu i do tyłu i gdy zostanie przekroczona liczba pozostałych mg leku. Nie liczyć kliknięć wstrzykiwacza.

⚠ Przed wstrzyknięciem leku zawsze należy sprawdzić liczbę wybranych mg leku, korzystając z licznika dawki.

Nie liczyć kliknięć wstrzykiwacza.

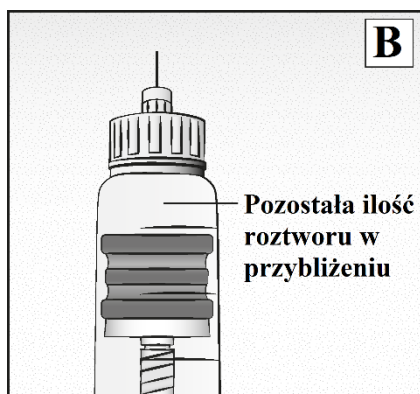
Nie używać skali wstrzykiwacza. Skala ta pokazuje jedynie przybliżoną ilość roztworu, jaka pozostała we wstrzykiwaczu.

Przy pomocy pokrętki nastawiania dawki należy wybierać jedynie dawki 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg lub 3,0 mg. Wybrana dawka musi znaleźć się dokładnie na środku wysunięcia na wyświetlaczu, aby zapewnić podanie odpowiedniej dawki.



Ile roztworu pozostało?

- **Skala wstrzykiwacza** pokazuje **przybliżoną** ilość roztworu, jaka pozostała we wstrzykiwaczu.



- **Aby dokładnie sprawdzić, ile roztworu pozostało**, należy użyć licznika dawki: obrócić pokrętko nastawiania dawki, aż licznik dawki zatrzyma się.

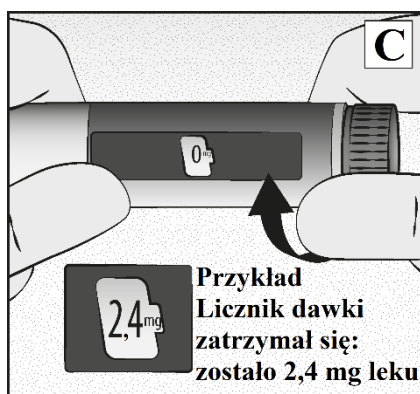
Jeśli widoczna jest liczba 3,0, co najmniej 3,0 mg leku pozostało we wstrzykiwaczu. Jeżeli **licznik dawki zatrzyma się przed wartością 3,0 mg**, oznacza to, że wstrzykiwacz nie zawiera wystarczającej ilości roztworu, aby podać pełną dawkę 3,0 mg leku.

Jeśli potrzeba więcej leku niż pozostało we wstrzykiwaczu

Dawkę można dzielić między obecnie stosowany a nowy wstrzykiwacz jedynie w przypadku przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę lub otrzymania od nich odpowiednich wskazówek. Należy używać kalkulatora w celu określenia dawek zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza lub pielęgniarkę.

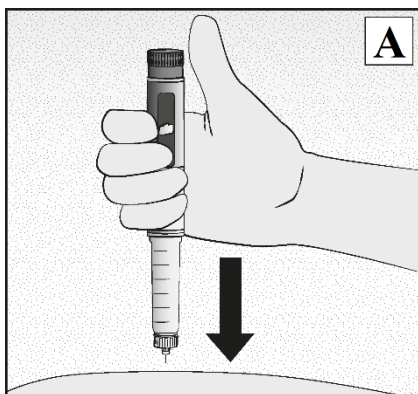
⚠ Obliczenia należy wykonywać bardzo uważnie.

W razie wątpliwości jak podzielić dawkę między dwoma wstrzykiwaczami, należy wybrać i wstrzyknąć potrzebną dawkę, korzystając z nowego wstrzykiwacza.

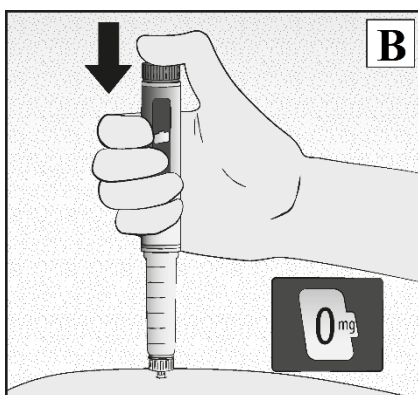


4 Wstrzyknięcie dawki

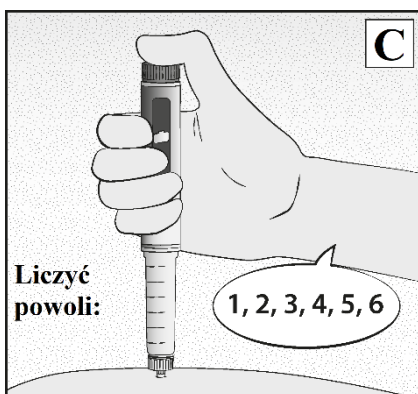
- **Wprowadzić igłę pod skórę** zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- **Upewnić się, że licznik dawki jest widoczny.** Nie zakrywać go palcami. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania.



- **Wcisnąć i przytrzymać przycisk podania dawki. Obserwować powrót licznika dawki do pozycji 0.** Wartość 0 musi znaleźć się dokładnie na środku wysunięcia na wyświetlaczu. Można wtedy usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
- **Należy trzymać przycisk podania dawki wciśnięty cały czas, gdy igła jest wbita w skórę.**



- **Przytrzymując wciśnięty przycisk podania dawki powoli policzyć do 6.**
- W przypadku wcześniejszego wyjęcia igły można zobaczyć, jak roztwór wycieka z końcówki igły. Oznacza to, że nie została podana pełna dawka leku.



- **Wyjąć igłę ze skóry.** Następnie zwolnić przycisk podania dawki.

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy lekko je ucisnąć.

Po wstrzyknięciu na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe i nie ma wpływu na podaną dawkę.

⚠ Zawsze obserwować licznik dawki, aby kontrolować liczbę podanych mg leku. Przytrzymać wciśnięty przycisk podania dawki, aż licznik dawki pokaże 0.

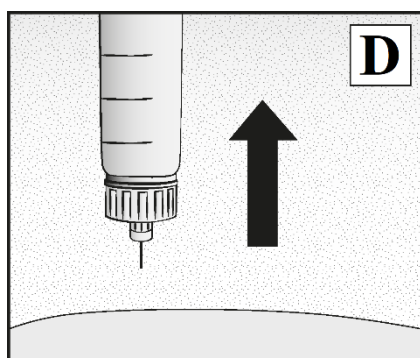
Jak sprawdzić, czy igła nie jest zablokowana lub uszkodzona?

- Jeśli po przytrzymaniu przycisku podania dawki licznik dawki nie pokaże wartości 0, igła mogła być zablokowana lub uszkodzona.
- Oznacza to, że lek **nie** został **w ogóle** podany nawet wtedy, gdy licznik dawki zmienił pozycję i wskazuje inną dawkę niż ta, która została początkowo nastawiona.

Co zrobić w przypadku zablokowania igły?

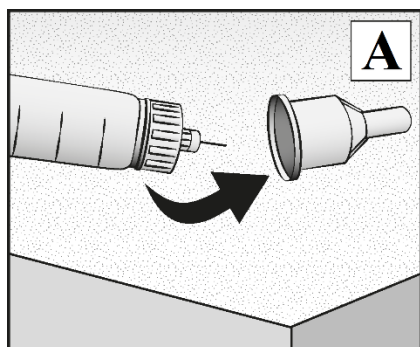
Zmienić igłę w sposób opisany w punkcie 5 „Po wykonaniu wstrzyknięcia” i powtórzyć wszystkie czynności, począwszy od punktu 1 „Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą”. Upewnić się, że wybrana została pełna potrzebna dawka.

Podczas wykonywania wstrzyknięcia nie należy dotykać licznika dawki. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania.

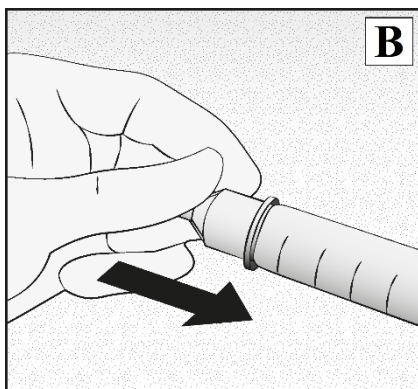


5 Po wykonaniu wstrzyknięcia

- **Zawsze należy wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu, aby zapewnić wygodę wstrzyknięć i zapobiec zablokowaniu się igieł.** Jeśli igła jest zablokowana, lek **nie** zostanie wstrzyknięty.
- **Wprowadzić koniec igły do zewnętrznej osłonki igły na płaskiej powierzchni, bez dotykania igły ani zewnętrznej osłonki igły.**



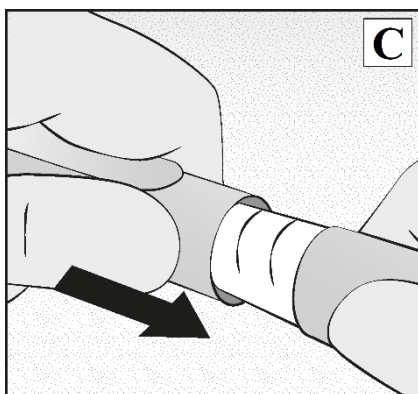
- Po wprowadzeniu igły ostrożnie dopełnąć zewnętrzną osłonkę igły do końca.
- **Odkręcić igłę i ostrożnie ją wyrzucić zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.**



- Po każdym użyciu należy **nałożyć nasadkę na** wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

Gdy wstrzykiwacz zostanie opróżniony, wyrzucić go **bez** założonej igły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.

- ⚠ **Nigdy nie należy próbować nakładać wewnętrznej osłonki z powrotem na igłę.**
Można przypadkowo ukłuć się igłą.
- ⚠ **Należy zawsze zdejmować igłę ze wstrzykiwacza po każdym wstrzyknięciu.**
Może to zapobiec zablokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.



⚠ Inne ważne informacje

- Wstrzykiwacz i igły należy zawsze trzymać w **miejscu niewidocznym i niedostępnym dla innych**, zwłaszcza dzieci.
- **Nigdy nie należy udostępniać** swojego wstrzykiwacza ani igieł innym osobom.
- Osoby sprawujące opiekę muszą zachować szczególną ostrożność podczas zdejmowania i **usuwania zużytych igieł**, aby wyeliminować ryzyko ukłucia się igłą i zakażenia krzyżowego.
- Każdego dnia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w celu zmniejszenia ryzyka powstawania zgrubień.

Dbanie o wstrzykiwacz

- **Nie pozostawiać wstrzykiwacza w samochodzie** ani w innym miejscu, w którym byłby narażony na zbyt wysoką lub za niską temperaturę.
- **Nie wolno wstrzykiwać leku Ablymico, jeśli był on zamrożony.** W takiej sytuacji zamierzone działanie leku może nie zostać osiągnięte.
- **Nie narażać wstrzykiwacza na działanie kurzu, brudu ani cieczy.**
- **Nie myć, nie moczyć ani nie smarować wstrzykiwacza.** Wstrzykiwacz można czyścić ściereczką nasączoną łagodnym detergentem.
- **Nie upuszczać wstrzykiwacza** ani nie uderzać nim o twarde powierzchnie. Jeśli wstrzykiwacz został upuszczony lub podejrzewa się, że może działać nieprawidłowo, należy zawsze

- przykręcić nową igłę i sprawdzić przepływ roztworu przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- **Nie napelniać ponownie wstrzykiwacza.** Po opróżnieniu należy go wyrzucić.
 - **Nie należy próbować naprawiać** ani rozkładać wstrzykiwacza na części.