CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plyzari, 6 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 6 mg liraglutydu. Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 18 mg liraglutydu w 3 mL roztworu.

Liraglutyd otrzymywany syntetycznie jest analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych.
Osmolalność roztworu wynosi od 245 do 275 mOsmol/kg; pH=8,15.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Plyzari 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. *Body Mass Index*, BMI) wynosi:

- ≥30 kg/m² (otyłość), lub
- ≥27 kg/m² do <30 kg/m² (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 leczniczego Plyzari w dawce 3,0 mg na dobę u pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5%.

Młodzież (≥ 12 lat)

Produkt leczniczy Plyzari 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. *Body Mass Index*, BMI) odpowiadający ≥30 kg/m^2 u osób dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym)* oraz
- 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 leczniczego Plyzari 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):

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

Wiek (lata)	**Wskaźnik BMI odpowiadający 30 kg/m^2 u osób 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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 0,6 mg raz na dobę. W celu poprawy tolerancji produktu leczniczego przez przewód pokarmowy, dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,6 mg na dobę w odstępach wynoszących co najmniej jeden tydzień, aż do dawki wynoszącej 3,0 mg raz na dobę (patrz tabela 2). Jeśli przez kolejne dwa tygodnie po zwiększeniu dawki produkt leczniczy jest źle tolerowany, należy rozważyć zakończenie leczenia. Dobowe dawki większe niż 3,0 mg nie są zalecane.

Tabela 2. 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 2). 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.

Pominięcie dawki

Jeśli dawka została pominięta i nie upłynęło jeszcze 12 godzin od zwykłej pory podania produktu leczniczego, dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej. Jeśli do pory podania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i następną dawkę przyjąć o zwykłej porze, zgodnie ze 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 Plyzari nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym agonistą receptora GLP-1.

Rozpoczynając stosowanie produktu leczniczego Plyzari, należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanej jednocześnie insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonylomocznika), 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 leczniczego 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 Plyzari 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 Plyzari 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 w wieku 12 lat i powyżej.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Plyzari u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Plyzari podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków. Wstrzyknięcia należy wykonywać w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Jednakże, lepiej jest wstrzykiwać produkt leczniczy Plyzari 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 liraglutyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachłyśnięcie 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 liraglutydu w tej grupie pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania liraglutydu 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 leczniczego u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ponieważ stosowanie liraglutydu 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 gastroparezą cukrzycową są ograniczone. Stosowanie liraglutydu 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 liraglutydu, a po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie liraglutydem 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 liraglutyd, 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 liraglutydu. 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 liraglutydu u pacjentów z chorobami tarczycy.

Częstość akcji serca

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie częstości akcji serca podczas stosowania liraglutydu (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 liraglutydem.

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 liraglutydem 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 liraglutyd w skojarzeniu z insuliną i (lub) pochodnymi sulfonylomocznika ryzyko hipoglikemii może być zwiększone. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę insuliny i (lub) pochodnej sulfonylomocznika.

Dzieci i młodzież

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

Hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną

U pacjentów z cukrzycą nie wolno stosować produktu leczniczego Plyzari jako zamiennika insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po szybkim przerwaniu podawania insuliny lub zmniejszeniu jej dawki (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Plyzari zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, liraglutyd wykazał bardzo mały potencjał wejścia 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 liraglutydu może wpływać 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 liraglutydu w dawce 1,8 mg. Wpływ liraglutydu na tempo opróżniania żołądka w przypadku stosowania w dawce wynoszącej 1,8 mg i w dawce 3,0 mg był taki sam (wartość $AUC_{0\text{-}300\ min}$ dla paracetamolu). U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutydem 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 liraglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1000 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 atorwastatyny. Po zastosowaniu liraglutydu 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 liraglutydu 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} etynyloestradiolu 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 po zastosowaniu z liraglutydem. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradiol, 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 przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Liraglutydu nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania liraglutydu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy liraglutyd przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutydu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. W badaniach nieklinicznych wykazano zmniejszenie wzrostu u osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3). Z powodu braku doświadczenia w stosowaniu, produktu leczniczego Plyzari 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Plyzari nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak, głównie podczas pierwszych 3 miesięcy stosowania produktu leczniczego Plyzari, mogą pojawić się zawroty głowy. W przypadku występowania zawrotów głowy, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo stosowania liraglutydu do wstrzykiwań było oceniane w pięciu podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, do których włączono 5813 dorosłych pacjentów z otyłością lub nadwagą 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

W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane zgłoszone u dorosłych. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (od ≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (od ≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (od ≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); 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 3. Działania niepożądane zgłoszone u dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja ana-filaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia*	Odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność**			
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy Zaburzenia smaku			
Zaburzenia serca			Tachykardia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Biegunka Zaparcia	Suchość w jamie ustnej Dyspepsja Zapalenie żołądka Refluks żołądkowo-przełykowy 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		Amyloidoza 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		Zwiększona aktywność lipazy Zwiększona aktywność 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 do wstrzykiwań 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 leczniczego 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 do wstrzykiwań 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 do wstrzykiwań 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 do wstrzykiwań w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy osób trzecich) zgłosiło 0,7% pacjentów leczonych liraglutydem do wstrzykiwań , wyłącznie u pacjentów, którzy stosowali jednocześnie pochodne sulfonylomocznika. W tej grupie pacjentów, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii zgłosiło 43,6% osób leczonych liraglutydem do wstrzykiwań i 27,3% osób przyjmujących placebo. W grupie pacjentów niestosujących jednocześnie pochodnych sulfonylomocznika, udokumentowane przypadki objawowej hipoglikemii (zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu wynoszące ≤ 3,9 mmol/L z towarzyszącymi objawami) zgłosiło 15,7% osób leczonych liraglutydem do wstrzykiwań 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 ≤ 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 sulfonylomocznika, 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 produktem leczniczym Plyzari może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min.) leczonych produktem leczniczym Plyzari 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. Potencjalnie, reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie życia. W przypadku podejrzenia reakcji anafilaktycznej, stosowanie liraglutydu powinno zostać przerwane i nie powinno być wznawiane (patrz punkt 4.3).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów leczonych liraglutydem do wstrzykiwań 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 do wstrzykiwań 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 do wstrzykiwań.

Amyloidoza skórna
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić amyloidoza 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 do wstrzykiwań 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 liraglutydem (1,6%) w porównaniu z placebo (0,8%). W trakcie badania nie wystąpiły epizody ciężkiej hipoglikemii.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu liraglutydu 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 występujących u pacjenta 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 liraglutydu 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 liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki miażdżycowej. Dodatkowo liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Liraglutyd 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. Liraglutyd kontroluje łaknienie, zwiększając uczucie sytości i pełności, a jednocześnie zmniejszając uczucie głodu oraz ograniczając potrzebę zjedzenia pożywienia, w wyniku czego zmniejsza się spożycie pokarmu. Liraglutyd nie zwiększa wydatku energetycznego w porównaniu z placebo.

Liraglutyd 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 liraglutyd 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 liraglutydu 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 5358 dorosłych pacjentów.

- **Badanie 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes — 1839**): 3731 pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m²) oraz dyslipidemią i (lub) nadciśnieniem tętniczym podzielono według stwierdzanego w badaniach przesiewowych stanu przedcukrzycowego oraz wyjściowej wartości BMI (≥ 30 kg/m² lub < 30 kg/m²). U wszystkich 3731 zrandomizowanych pacjentów leczenie trwało 56 tygodni, a u 2254 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 3731 zrandomizowanych pacjentów (badanie ukończyło 2590 osób).
  W trwającej 160 tygodni części badania 1 oceniano czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 u 2254 zrandomizowanych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (badanie ukończyło 1128 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 HbA1c w zakresie od 7% do 10%). Na początku badania jako leczenie podstawowe stosowano tylko dietę i wysiłek fizyczny, metforminę, pochodną sulfonylomocznika, 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 ≥ 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 ≥ 5% i > 10% uzyskano u większego odsetka pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (tabele 4–6). 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 4–8 oraz na rysunkach 1, 2 i 3.

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

Za osoby wcześnie odpowiadające na leczenie uznano pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie masy ciała o ≥ 5% po 12 tygodniach leczenia liraglutydem 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 ≥ 5% uzyskano po 12 tygodniach u 67,5% pacjentów. W badaniu 2 zmniejszenie masy ciała o ≥ 5% uzyskano po 12 tygodniach u 50,4% pacjentów. Przewiduje się, że w trakcie dalszego leczenia liraglutydem, po upływie 1 roku zmniejszenie masy ciała o ≥ 5% nastąpi u 86,2%, a o ≥ 10% u 51% osób wcześnie odpowiadających na leczenie. Przewiduje się, że u osób wcześnie 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 liraglutydem w dawce terapeutycznej uzyskano zmniejszenie masy ciała o < 5%, odsetek pacjentów, u których po upływie 1 roku masa ciała nie zmniejszyła się o ≥ 10% wynosi 93,4%.

Kontrola glikemii

Leczenie liraglutydem 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 liraglutydem 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 oceniany jako czas do rozpoznania cukrzycy. W 160 tygodniu leczenia u 3% pacjentów leczonych liraglutydem do wstrzykiwań oraz 11% leczonych placebo zdiagnozowano cukrzycę typu 2. Szacowany czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 wśród pacjentów leczonych liraglutydem 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 wynosił 0,2 dla liraglutydu w porównaniu do placebo.

Kardiometaboliczne czynniki ryzyka

W porównaniu do placebo, leczenie liraglutydem powodowało istotne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie obwodu pasa (tabele 4, 5 i 6).

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

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 7).

Tabela 4. Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=2437)		**Placebo (N=1225)**		**Liraglutyd do wstrzykiwań 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 ≥ 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 wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	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)

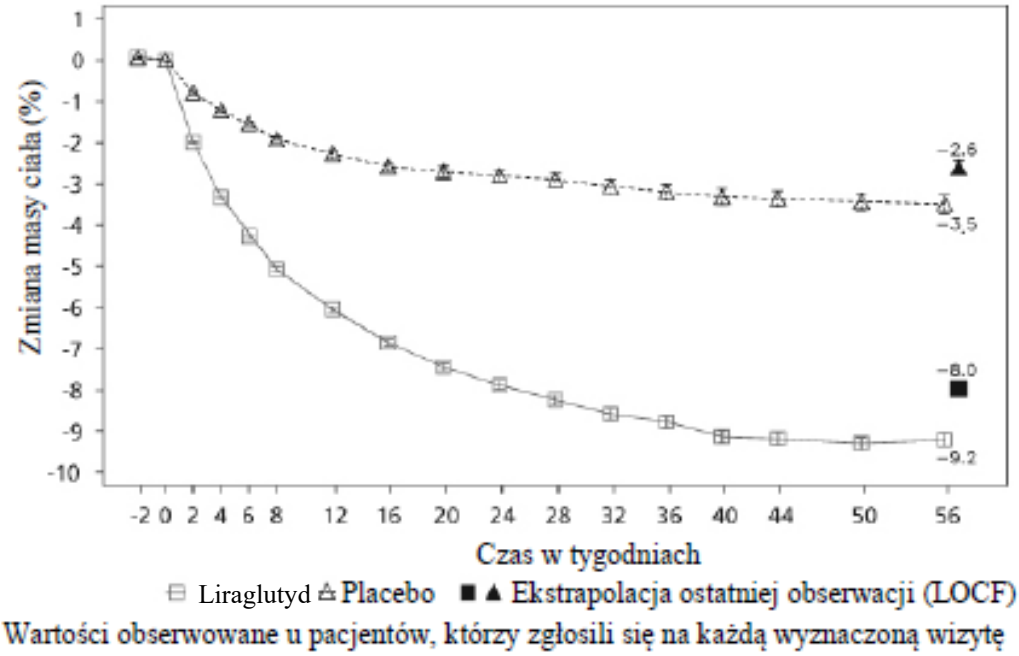
Pełna analiza. Wartości wyjściowe masy ciała, HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo, ciśnienia krwi i obwodu pasa wyrażone są jako średnie, zmiany względem wartości wyjściowych odnotowane w 56. Tygodniu są średnimi estymowanymi (metoda najmniejszych kwadratów), a porównania stosowanych terapii w 56. Tygodniu są estymowanymi różnicami między grupami terapeutycznymi. Dla odsetka pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o ≥ 5/> 10%, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last observation carried forward*, LOCF).
* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=przedział ufności (ang. *Confidence interval*). FPG=stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*). SD=odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

Tabela 5. Badanie 1: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 160 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

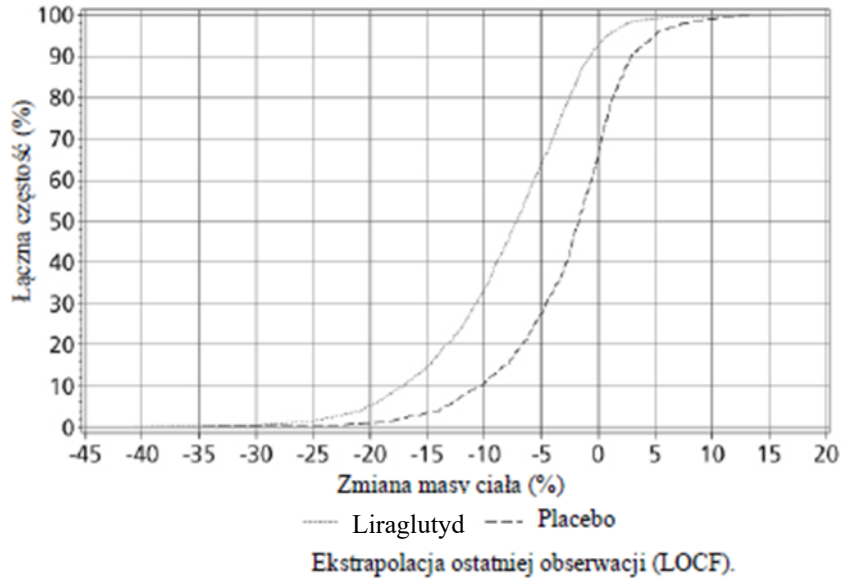
	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=1472)		Placebo (N=738)		Liraglutyd do wstrzykiwań w porównaniu z placebo
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Średnia zmiana w 160. Tygodniu, % (95% CI)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Średnia zmiana w 160. Tygodniu, kg (95% CI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Odsetek pacjentów, u których masa ciała zmniejszyła się o ≥ 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 wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	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 ≥ 5/> 10%, przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last observation carried forward*, LOCF).

** 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*).



Rysunek 1. Zmiana masy ciała (%) w czasie w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu 1 (tygodnie 0-56)



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

Tabela 6. Badanie 2: Zmiana masy ciała, stężenia glukozy we krwi i parametrów kardiometabolicznych po 56 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=412)		Placebo (N=211)		Liraglutyd do wstrzykiwań 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 ≥ 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 wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	Zmiana	
HbA1c, %	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, HbA1c, 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 ≥ 5/> 10% przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last observation carried forward*, LOCF).
* 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 7. Badanie 3: Zmiana masy ciała i wartości wskaźnika AHI po 32 tygodniach w porównaniu z wartościami wyjściowymi

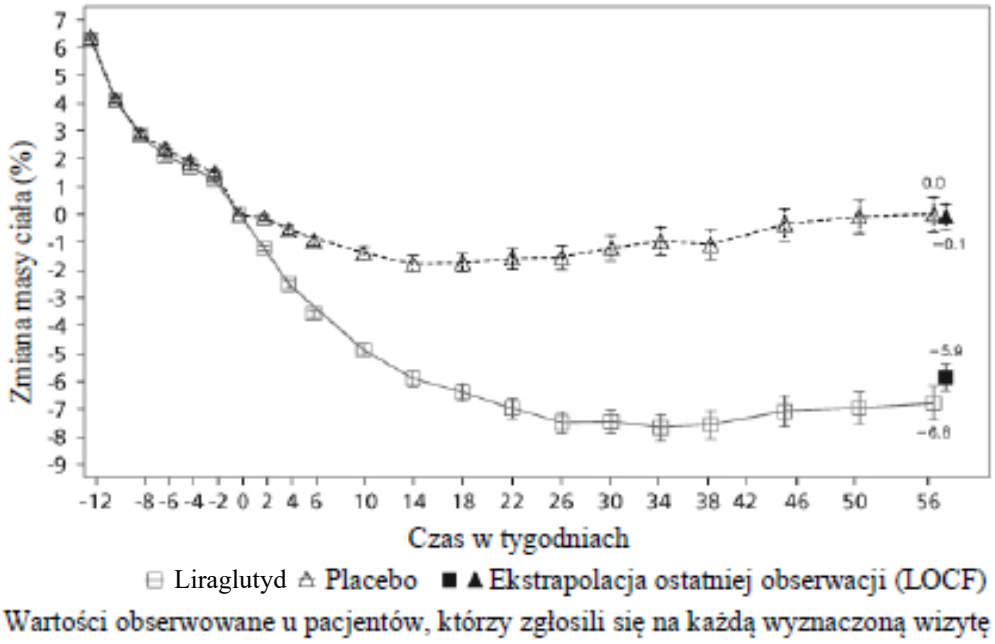
	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=180)		Placebo (N=179)		Liraglutyd do wstrzykiwań w porównaniu z placebo
Masa ciała					
Wyjściowa, kg (SD)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Średnia zmiana w 32. Tygodniu, % (95% CI)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Średnia zmiana w 32. Tygodniu, kg (95% CI)	-6,8		-1,8		-4,9** (-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 wyjściowa	Zmiana	Wartość wyjściowa	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 ≥ 5/> 10% przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last observation carried forward*, LOCF).
* p < 0,05. ** p < 0,0001. CI=przedział ufności (ang. *Confidence interval*). SD=odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 8. Badanie 4: Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w tygodniu 56

	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutyd do wstrzykiwań 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 ≥ 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 ≥ 5/> 10% przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wartości uzyskane po rozpoczęciu badania zostały wyznaczone metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last observation carried forward*, LOCF).
** p < 0,0001. CI=przedział ufności (ang. *confidence interval*). SD=odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).



Rysunek 3. Zmiana masy ciała (%) w czasie względem okresu randomizacji (tydzień 0), badanie 4

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.

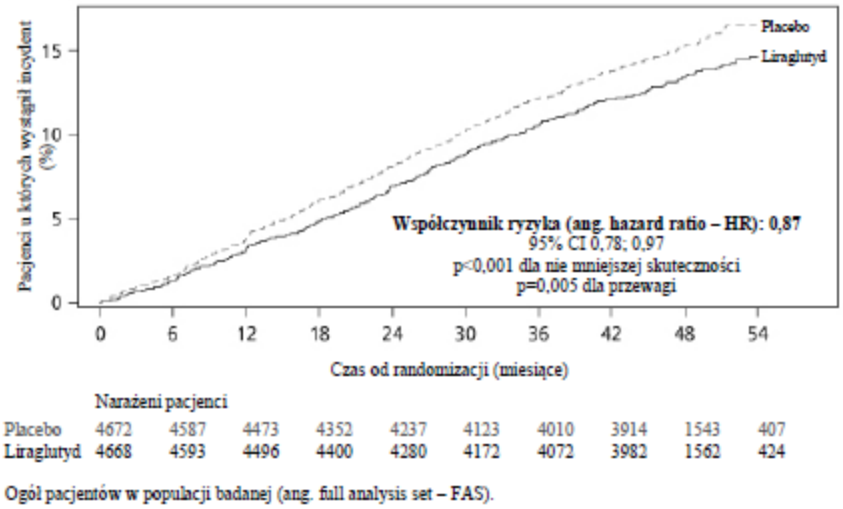
Immunogenność
W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących liraglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. W badaniach klinicznych u 2,5% pacjentów otrzymujących liraglutyd doszło do wytworzenia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

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 liraglutydu we wstrzyknięciu stwierdzono 6 przypadków MACE u pacjentów leczonych liraglutydem oraz 10 przypadków MACE u pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko względne i 95% CI dla liraglutydu w porównaniu placebo wynosi 0,33 [0,12; 0,90]. W badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem liraglutydu 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 punkt 4.4).

Badanie LEADER: Skuteczność i działanie liraglutydu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych to badanie prowadzone z udziałem 9340 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 (4668) albo do grupy placebo (4672); 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 HbA_{1c} 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).



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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dla liraglutydu do wstrzykiwań w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otyłości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, w którym skuteczność w zakresie redukcji masy ciała oraz bezpieczeństwo stosowania liraglutydu do wstrzykiwań były porównywane z placebo u młodzieży z otyłością w wieku 12 lat i powyżej, po 56 tygodniach leczenia wykazano wyższą skuteczność liraglutydu do wstrzykiwań w porównaniu do placebo w zakresie redukcji masy ciała (obliczoną jako standardowe odchylenie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index standard deviation score,* BMI SDS)) (tabela 9).

U większego odsetka pacjentów osiągnięto zmniejszenie BMI ≥ 5% oraz ≥ 10% podczas stosowania liraglutydu niż w przypadku stosowania placebo, a także większą redukcję średniej wartości BMI i masy ciała (tabela 9). Po dodatkowych 26 tygodniach obserwacji prowadzonej po zakończeniu aktywnej fazy badania zaobserwowano przyrost masy ciała pacjentów podczas stosowania liraglutydu w porównaniu z placebo (tabela 9).

Tabela 9. Badanie 4180: Zmiana masy ciała i BMI względem wartości wyjściowej w tygodniu 56. oraz zmiana BMI SDS od tygodnia 56. do tygodnia 82.

	Liraglutyd do wstrzykiwań (N=125)	**Placebo (N=126)**	**Liraglutyd do wstrzykiwań 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 ≥ 5% zmniejszeniem wyjściowej wartości BMI w tygodniu 56., % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Odsetek pacjentów z ≥ 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 ≥ 5/> 10% przedstawiono oszacowane ilorazy szans. Brakujące wyniki uzyskano z ramienia placebo wykorzystując rekomendowaną metodę imputacji wielokrotnych (x100).
*p<0.01, **p< 0,0001. 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 liraglutydu do wstrzykiwań 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 w postaci do wstrzykiwań 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 liraglutydu w postaci do wstrzykiwań, jak i placebo.
W badaniu nie zaobserwowano żadnych dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie liraglutydu po podaniu podskórnym było powolne, a stężenie maksymalne osiągane było po około 11 godzinach od podania. Średnie stężenie liraglutydu po osiągnięciu stanu równowagi ($AUC_{\tau/24}$) wynosiło w przybliżeniu 31 nmol/L u pacjentów otyłych (BMI 30–40 kg/m^2) po podaniu 3 mg liraglutydu. Ekspozycja na liraglutyd rosła proporcjonalnie do dawki. Całkowita biodostępność liraglutydu 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 [^{3}H]-liraglutydu zdrowym osobom, liraglutyd występował w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa mniej istotne metabolity (≤ 9% i ≤ 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 [^{3}H]-liraglutydu nie wykryto w moczu ani w kale liraglutydu w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część radioaktywnego związku została wydalona jako metabolity pochodne liraglutydu w moczu lub kale (odpowiednio 6% i 5%). Radioaktywny związek w moczu i kale został wydalony głównie w ciągu pierwszych 6–8 dni i odpowiada trzem mniej istotnym metabolitom.

Średni klirens po podaniu podskórnym liraglutydu wynosi w przybliżeniu 0,9–1,4 L/godzinę 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 liraglutydu. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania w związku z wiekiem pacjenta.

Płeć

Z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że u kobiet klirens liraglutydu, 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 liraglutydu.

Masa ciała

Ekspozycja na liraglutyd zmniejsza się wraz ze wzrostem wyjściowej masy ciała. Dobowa dawka liraglutydu 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 liraglutydu 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 liraglutydu 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 były także oceniane w farmakologicznych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z otyłością w wieku 7-11 lat (13 pacjentów, masa ciała 54-87 kg). Oceniono, że ekspozycja na liraglutyd w dawce 3,0 mg u dzieci w wieku od 7 do 11 lat, młodzieży oraz dorosłych z otyłością, po uwzględnieniu korekty masy ciała, była porównywalna.

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 liraglutydu 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

Sodu cytrynian dwuwodny
Glikol propylenowy
Fenol
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym użyciu: 1 miesiąc

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Po pierwszym użyciu: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać nasadkę na wstrzykiwaczu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty, bezbarwny wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (bromobutyl) z okrągłą uszczelką aluminiową w wielodawkowym, jednorazowym, wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym z polipropylenową nasadką, całość w tekturowym pudełku.

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.

Opakowania zawierają 1, 3 lub 5 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych..

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu leczniczego Plyzari nie należy stosować, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny. Produktu leczniczego Plyzari nie należy stosować, jeśli był on zamrożony.

Produkt leczniczy Plyzari może być stosowany z igłami o długości do 8 mm i grubości 32G. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami BD Ultra-Fine lub z jednorazowymi igłami NovoFine.

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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28987

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2025