

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny glargine* i 150 mikrogramów liksysenatydu w 3 ml roztworu.

Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine i 50 mikrogramów liksysenatydu.

Każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny glargine i 0,5 mikrograma liksysenatydu.

Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny glargine i 100 mikrogramów liksysenatydu w 3 ml roztworu.

Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine i 33 mikrogramy liksysenatydu.

Każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny glargine i 0,33 mikrograma liksysenatydu.

*Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Okienko dawki na wstrzykiwaczu wskazuje liczbę dawek jednostkowych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml zawiera 2,7 miligrama metakrezolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (SoloStar).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Suliqua jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

Wyniki badań dotyczących wpływu na kontrolę glikemii oraz badane populacje, patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Suliqua jest dostępny w dwóch fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczach, tj. odpowiednio Suliqua wstrzykiwacz (10-40) i Suliqua wstrzykiwacz (30-60), które zapewniają inne opcje dawkowania. Różnice pomiędzy mocami dawek wstrzykiwaczy wynikają z ich zakresów dawkowania.

- Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie **10-40 jednostek** insuliny glargine w skojarzeniu z **5-20 µg** liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (10-40)).
- Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie **30-60 jednostek** insuliny glargine w skojarzeniu z **10-20 µg** liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (30-60)).

Aby uniknąć błędów w leczeniu, lekarz musi upewnić się, że na receptce podano prawidłową moc i liczbę dawek jednostkowych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej i dostosowywać do zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Dawka liksysenatydu jest zwiększana lub zmniejszana łącznie z dawką insuliny glargine i zależy również od tego, który wstrzykiwacz jest stosowany.

Dawka początkowa

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Suliqua należy przerwać leczenie insuliną bazalną lub agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) lub doustnego produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy, innego niż metformina i inhibitory SGLT-2.

Dawka początkowa produktu leczniczego Suliqua zależy od dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego, przy czym nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej 10 µg liksysenatydu.

		Dotychczasowe leczenie		
		Pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną (doustne leczenie przeciwcukrzycowe lub leczenie agonistą receptora GLP-1)	Insulina glargine (100 jednostek/ml)** ≥20 do <30 jednostek	Insulina glargine (100 jednostek/ml)** ≥30 do ≤60 jednostek
Dawka początkowa i wstrzykiwacz	Suliqua wstrzykiwacz (10-40)	10 dawek jednostkowych (10 jednostek/5 µg)*	20 dawek jednostkowych (20 jednostek/10 µg)*	
	Suliqua wstrzykiwacz (30-60)			30 dawek jednostkowych (30 jednostek/10 µg)*

* Jednostki insuliny glargine (100 jednostek/ml)/µg liksysenatydu

Pacjentów przyjmujących mniej niż 20 jednostek insuliny glargine można uznać za podobnych do pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną.

**** Jeżeli była stosowana inna insulina bazalna:**

- W przypadku insuliny bazalnej stosowanej dwa razy na dobę lub insuliny glargine (300 jednostek/ml) dotychczas stosowaną całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o 20%, w celu ustalenia dawki początkowej produktu leczniczego Suliqua.
- W przypadku każdej innej insuliny bazalnej należy zastosować tę samą zasadę, jak w odniesieniu do insuliny glargine (100 jednostek/ml).

Maksymalna dawka dobowa wynosi 60 jednostek insuliny glargine i 20 mikrogramów liksysenatydu, co odpowiada 60 dawkom jednostkowym.

Produkt leczniczy Suliqua należy wstrzykiwać raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej posiłek. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek przed tym samym posiłkiem każdego dnia.

Dostosowywanie dawki

Dawkowanie produktu leczniczego Suliqua należy dostosowywać do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii poprzez dostosowywanie dawki w zależności od stężenia glukozy w osoczu na czczo (patrz punkt 5.1). Zaleca się ściśle kontrolowanie glikemii w czasie zmiany leczenia i w trakcie kilku kolejnych tygodni.

- Jeżeli pacjent rozpoczyna leczenie od stosowania wstrzykiwacza Suliqua (10-40), umożliwia on zwiększenie dawki do 40 dawek jednostkowych.
- W przypadku dawek >40 dawek jednostkowych na dobę dostosowywanie dawki należy kontynuować wstrzykiwaczem Suliqua (30-60).
- Jeżeli pacjent rozpoczyna leczenie od stosowania wstrzykiwacza Suliqua (30-60), umożliwia on zwiększenie dawki do 60 dawek jednostkowych.
- W przypadku zapotrzebowania >60 dawek jednostkowych na dobę produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować.

Zmiana wielkości dawki lub godziny podawania leku przez pacjenta możliwa jest wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza i odpowiednim kontrolowaniem stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Suliqua, należy ją wstrzyknąć w ciągu godziny przed kolejnym posiłkiem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Suliqua może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie, na podstawie kontroli stężenia glukozy. U osób w podeszłym wieku postępujące pogarszanie się czynności nerek może prowadzić do stopniowego zmniejszania się zapotrzebowania na insulinę. W przypadku liksysenatydu nie ma konieczności dostosowania dawki do wieku pacjenta. Doświadczenie w leczeniu produktem leczniczym Suliqua pacjentów w wieku ≥ 75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Suliqua u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia w stosowaniu u nich liksysenatydu.

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki liksysenatydu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone, wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, stosujących produkt leczniczy Suliqua może być konieczne częste kontrolowanie stężenia glukozy i dostosowywanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki liksysenatydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone ze względu na osłabioną zdolność do glukoneogenezy i wolniejszy metabolizm insuliny. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne częste kontrolowanie stężenia glukozy i dostosowanie dawek.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Suliqua u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Suliqua należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, w okolicę mięśnia naramiennego lub uda.

Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać każdego dnia w obrębie określonego pola wstrzykiwania leku (brzuch, okolica mięśnia naramiennego lub uda), w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Należy zalecić pacjentom, aby zawsze używali nowej igły. Ponowne użycie igieł do wstrzykiwacza insuliny zwiększa ryzyko ich zatkania, co może spowodować podanie za małej lub zbyt dużej dawki. W przypadku zatkania igieł pacjenci muszą postępować zgodnie z zaleceniami opisanymi w „Instrukcji użycia” dołączonej do ulotki dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Produktu leczniczego Suliqua nie należy pobierać z wkładu wstrzykiwacza do strzykawki, aby nie dopuścić do błędów w dawkowaniu i potencjalnego przedawkowania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Cukrzyca typu 1

Produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zmiana miejsca wstrzyknięcia

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Hipoglikemia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, które obserwowano w trakcie leczenia produktem leczniczym Suliqua była hipoglikemia (patrz punkt 4.8). Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka produktu leczniczego Suliqua jest większa niż wymagana.

Należy szczególnie starannie monitorować u pacjenta czynniki zwiększające jego podatność na hipoglikemię, które mogą wymagać korekty dawkowania. Należą do nich:

- zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres)

- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka)
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków
- opuszczenie posiłków
- spożycie alkoholu
- określone niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy)
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5)
- skojarzenie liksysenatydu i (lub) insuliny z pochodną sulfonylomocznika może powodować zwiększone ryzyko hipoglikemii. Z tego względu produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Wielkość dawki produktu leczniczego Suliqua należy ustalać indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej i dostosowywać do zapotrzebowania pacjenta na insulinę (patrz punkt 4.2).

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 jest związane z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Zgłoszono kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liksysenatydu, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: stałym, silnym bólu brzucha. Gdy istnieje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liksysenatydu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia liksysenatydem. Należy zachować ostrożność, stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie trzustki.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z wystąpieniem objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Produktu leczniczego Suliqua nie badano u pacjentów z ciężką chorobą układu pokarmowego, w tym z ciężką gastroparezą, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Suliqua w tej grupie pacjentów.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie jest zalecane stosowanie produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Produkt leczniczy Suliqua należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w żołądku i jelitach, wymagające uważnego monitorowania pacjenta lub produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym. Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych podano w punkcie 4.5.

Odwodnienie

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Suliqua powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia.

Powstawanie przeciwciał

Podawanie produktu leczniczego Suliqua może spowodować powstawanie przeciwciał przeciwko insulinie glargine i (lub) liksysenatydowi. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Suliqua w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Unikanie błędów w leczeniu

Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety wstrzykiwacza przed każdym wstrzyknięciem, aby uniknąć pomylenia dwóch różnych mocy dawki produktu leczniczego Suliqua i pomylenia tego produktu z innymi iniekcyjnymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu i potencjalnego przedawkowania, ani pacjenci ani personel medyczny nie powinni nigdy pobierać produktu leczniczego z wkładu wstrzykiwacza do strzykawki.

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze niebadane w skojarzeniu z produktem Suliqua

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Suliqua w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), pochodnymi sulfonylomocznika, glinidami i pioglitazonem.

Podróże

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem w celu uniknięcia błędów w dawkowaniu i potencjalnego przedawkowania.

Substancje pomocnicze

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

Ten produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Suliqua. Informacje podane poniżej wynikają z badań przeprowadzonych z użyciem składników produktu podawanych pojedynczo.

Interakcje farmakodynamiczne

Wiele substancji wpływa na metabolizm glukozy, co może wymagać dostosowania dawki produktu leczniczego Suliqua.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące (zmniejszać stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii, należą: leki hipoglikemizujące, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i antybiotyki sulfonamidowe.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące, należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny i progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. epinefryna [adrenalina], salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kłozapina i olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolytycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, objawy wyrównawczych reakcji adrenergicznych mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

Interakcje farmakokinetyczne

Liksyesenatyd jest peptydem i nie podlega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450. W badaniach *in vitro* liksyesenatyd nie wpływał na aktywność izoenzymów cytochromu P450 ani ludzkich białek transportowych.

Nie są znane interakcje farmakokinetyczne insuliny glargine.

Wpływ opróżniania żołądka na doustne produkty lecznicze

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksyesenatyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Szczególnie na początku leczenia liksyesenatydem należy ściśle obserwować pacjentów stosujących produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, jak i te produkty lecznicze, które wymagają uważnego monitorowania pacjenta. Przyjmowanie tych produktów leczniczych należy skoordynować ze stosowaniem liksyesenatydu. Jeśli te produkty lecznicze powinny być podawane z pokarmem, należy poinformować pacjentów, aby jeśli to możliwe, przyjmowali je z posiłkiem, wtedy gdy nie stosują liksyesenatydu.

W przypadku doustnych produktów leczniczych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, takich jak antybiotyki, należy poinformować pacjentów, aby przyjmowali te produkty lecznicze przynajmniej na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Dojelitowe postacie leków, zawierające substancje czynne wrażliwe na rozpad w żołądku, należy podawać 1 godzinę przed wstrzyknięciem lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu.

Paracetamol

Paracetamol zastosowano jako modelowy produkt leczniczy do oceny wpływu liksyesenatydu na opróżnianie żołądka. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu wartości AUC i $t_{1/2}$ nie uległy zmianie bez względu na czas podania leku (przed lub po wstrzyknięciu liksyesenatydu). Kiedy podano paracetamol 1 lub 4 godziny po podaniu 10 μg liksyesenatydu wartość C_{max} paracetamolu uległa zmniejszeniu o odpowiednio 29% i 31%, a mediana t_{max} uległa opóźnieniu o odpowiednio 2,0 i 1,75 godziny. Dalsze opóźnienie t_{max} oraz zmniejszenie wartości C_{max} paracetamolu jest przewidywane dla dawki podtrzymującej wynoszącej 20 μg .

Kiedy podano paracetamol 1 godzinę przed wstrzyknięciem liksyesenatydu nie zaobserwowano jego wpływu na wartości C_{max} i t_{max} paracetamolu.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki paracetamolu, ale gdy wymagane jest szybkie pojawienie się działania, należy wziąć pod uwagę obserwowane opóźnienie t_{max} , gdy paracetamol podawano 1-4 godziny po zastosowaniu liksyesenatydu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego (etynyloestradiol 0,03 mg/lewonorgestrel 0,15 mg) na 1 godzinę przed lub 11 godzin po podaniu 10 μg liksyesenatydu wartości C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i t_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie uległy zmianie.

Podanie doustnego środka antykoncepcyjnego 1 lub 4 godziny po podaniu liksyesenatydu nie wpływało na wartości AUC i $t_{1/2}$ etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, podczas gdy wartość C_{max} etynyloestradiolu uległa zmniejszeniu o odpowiednio 52% i 39%, a C_{max} lewonorgestrelu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 46% i 20%, a mediana t_{max} opóźnieniu o 1 do 3 godzin.

Zmniejszenie wartości C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Atorwastatyna

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 40 mg atorwastatyny rano przez 6 dni, ekspozycja na atorwastatynę nie uległa zmianie, podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 31%, a t_{max} opóźnieniu o 3,25 godziny.

Nie obserwowano takiego wydłużenia t_{max} kiedy atorwastatynę podawano wieczorem, a liksysenatydy rano, lecz wartości AUC i C_{max} atorwastatyny uległy zwiększeniu odpowiednio o 27% i 66%.

Zmiany te nie są istotne klinicznie i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki atorwastatyny stosowanej równocześnie z liksysenatydem.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Podczas równoczesnego podawania 25 mg warfaryny i wielokrotnych dawek 20 µg liksysenatydu nie zaobserwowano wpływu na wartość AUC lub INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. International Normalised Ratio), podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 19%, a wartość t_{max} opóźnieniu o 7 godzin.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki warfaryny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem; zalecane jest jednak częste monitorowanie INR u pacjentów otrzymujących warfarynę i (lub) pochodne kumaryny w czasie rozpoczęcia lub zakończenia leczenia liksysenatydem.

Digoksyna

Równoczesne podanie 20 µg liksysenatydu i 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na wartość AUC digoksyny w stanie równowagi. Wartość t_{max} digoksyny uległa opóźnieniu o 1,5 godziny, a C_{max} zmniejszeniu o 26%.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki digoksyny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

Ramipryl

Podczas równoczesnego podawania 20 µg liksysenatydu i 5 mg ramiprylu przez 6 dni wartość AUC ramiprylu uległa zwiększeniu o 21%, podczas gdy wartość C_{max} uległa zmniejszeniu o 63%. Wartości AUC oraz C_{max} aktywnego metabolitu (ramiprylatu) nie uległy zmianie. Wartości t_{max} ramiprylu i ramiprylatu uległy opóźnieniu o około 2,5 godziny.

Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki ramiprylu przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Produkt leczniczy Suliqua nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Ciąża

Dotychczas nie uzyskano danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suliqua, insuliny glargine czy liksysenatydu u kobiet w ciąży.

Duża ilość danych (ponad 1000 kobiet w ciąży) dotyczących stosowania insuliny glargine w ciąży wskazuje, że insulina glargine nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód czy noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu insuliny glargine na reprodukcję.

Brak lub ograniczona ilość danych dotyczących stosowania liksysenatydu u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ liksysenatydu na reprodukcję

(patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Suliqua nie jest zalecany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine lub liksysenatyd przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Suliqua.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośrednio szkodliwego wpływu liksysenatydu czy insuliny glargine na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Suliqua nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność do koncentracji i szybkość reakcji pacjentów z cukrzycą może ulec upośledzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii oraz z powodu zaburzeń widzenia. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tej zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu czy obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że powinien podjąć działanie zapobiegające wystąpieniu hipoglikemii w czasie prowadzenia samochodu i obsługiwanie maszyn. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których objawy początkowe hipoglikemii nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu, oraz u pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć, czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia produktem leczniczym Suliqua były hipoglikemia oraz działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$; nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Zgłoszone działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie jamy nosowo-gardłowej zakażenie		
Zaburzenia układu immunologicznego			pokrzywka		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia				
Zaburzenia układu		zawroty głowy	ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności biegunka wymioty	niestrawność ból brzucha	opóźnienie opróżniania żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					amyloidozą skórną lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu wstrzyknięcia	zmęczenie		

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W poniższej tabeli podano wskaźniki częstości występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii ($\leq 3,9$ mmol/l) i ciężkiej hipoglikemii po stosowaniu produktu leczniczego Suliqua i leku porównawczego***.

Tabela 2: Udokumentowane działania niepożądane w postaci objawowej lub ciężkiej hipoglikemii

	Pacjenci nieleczeni dotychczas insulinią			Zmiana leczenia z insuliny bazalnej		Zmiana z agonisty receptora GLP-1***	
	Suliqua	Insulina glargine	Liksyesenatyd	Suliqua	Insulina glargine	Suliqua	Agonista receptora GLP-1***
N	469	467	233	365	365	255	256
Udokumentowana objawowa hipoglikemia*							
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)	71 (27,8%)	6 (2,3%)

Zdarzenia na pacjentorok, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Ciężka hipoglikemia**							
Zdarzenia na pacjentorok, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

* Za udokumentowaną objawową hipoglikemię uznawano zdarzenie, w trakcie którego typowym objawom hipoglikemii towarzyszyło stężenie glukozy oznaczone w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l.

** Za ciężką objawową hipoglikemię uznawano zdarzenie wymagające pomocy drugiej osoby w celu czynnego podania węglowodanów, glukagonu bądź też podjęcia innych działań resuscytacyjnych.

*** Liraglutyd, eksenatyd (dwa razy na dobę) lub o przedłużonym uwalnianiu, dulaglutyd lub albiglutyd

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka) były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie okresu leczenia. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Suliqua częstość występowania nudności, biegunki i wymiotów wynosiła odpowiednio 8,4%, 2,2% i 2,2%. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego miały w większości charakter łagodny i przemijający.

Zaburzenia układu immunologicznego

U 0,3% pacjentów opisywano reakcje alergiczne (pokrzywkę), które mogły być związane z podawaniem produktu leczniczego Suliqua. Opisywano przypadki uogólnionych reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego, podczas stosowania insuliny glargine i liksysenatydu po wprowadzeniu ich do obrotu.

Immunogenność

Podawanie produktu leczniczego Suliqua może spowodować powstawanie przeciwciał przeciwko insulinie glargine i (lub) liksysenatydowi.

Częstość powstawania przeciwciał przeciwko insulinie glargine wynosiła 21% i 26,2%. U około 93% pacjentów przeciwciała przeciwko insulinie glargine wykazywały reakcję krzyżową z insuliną ludzką. Częstość powstawania przeciwciał przeciwko liksysenatydowi wynosiła około 43%. Stan obecności przeciwciał przeciwko insulinie glargine i przeciwciał przeciwko liksysenatydowi nie miał istotnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo czy skuteczność leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia i amyloidoza skórna, które opóźniają miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U niektórych pacjentów (1,7%) używających insuliny, w tym produktu leczniczego Suliqua, występował rumień, miejscowy obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Częstość rytmu serca

Obserwowano przyspieszenie częstości rytmu serca podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 oraz jego przemijające przyspieszenie w niektórych badaniach nad stosowaniem liksysenatydu. W żadnym z badań fazy III oceniających produkt leczniczy Suliqua nie stwierdzono przyspieszenia średniej częstości rytmu serca.

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 przypadku podania pacjentowi większych niż wymagane dawek produktu leczniczego Suliqua może wystąpić hipoglikemia oraz działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

Łagodne epizody hipoglikemii można zwykle leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność dostosowania dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej. Cięższe epizody hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi mogą być leczone domięśniowym/podskórnym podaniem glukagonu lub dożylnym podaniem stężonego roztworu glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i przyjmować posiłki zawierające węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, pomimo widocznej poprawy klinicznej.

W przypadku działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych u pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, długo działające, kod ATC: A10AE54.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych o uzupełniających się wzajemnie mechanizmach działania, co sprzyja poprawie kontroli glikemii: insuliny glargine, analogu insuliny bazalnej (wpływającej głównie na stężenie glukozy w osoczu na czczo) i liksysenatydu, agonisty receptora GLP-1 (wpływającego głównie na poposiłkowe stężenie glukozy).

Insulina glargine

Podstawowe działanie insuliny, w tym insuliny glargine, polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową, oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę i proteolizę oraz nasila syntezę białek.

Liksyesenatyd

Liksyesenatyd jest agonistą receptora GLP-1. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od stężenia glukozy i hamującego wydzielanie glukagonu z komórek alfa wysp trzustkowych. Liksyesenatyd stymuluje wydzielanie insuliny, gdy stężenie glukozy we krwi jest zwiększone, lecz nie podczas normoglikemii, co zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu. Poposiłkowe podanie liksyesenatydu powoduje również spowolnienie opróżniania żołądka, co prowadzi do zmniejszenia szybkości wchłaniania glukozy pochodzącej z posiłku i pojawiania się jej we krwi krążącej.

Działanie farmakodynamiczne

Suliqua

Stosowanie skojarzenia insuliny glargine i liksyesenatydu nie ma wpływu na farmakodynamikę

insuliny glargine. W badaniach fazy I nie oceniano wpływu skojarzenia insuliny glargine z liksyssenatydem na farmakodynamikę liksyssenatydu.

Insulina glargine podawana pojedynczo wykazuje względnie stały profil zależności stężenia od czasu w okresie 24 godzin, bez wyraźnego piku, podobny profil zależności wykorzystania glukozy od czasu, stwierdzono po podawaniu skojarzenia insulina glargine/liksyssenatydu.

Przebieg działania insulin, w tym produktu leczniczego Suliqua, w czasie może wykazywać różnice międzyosobnicze i wewnątrzosobnicze.

Insulina glargine

W badaniach klinicznych oceniających insulinę glargine (100 jednostek/ml) działanie zmniejszające stężenie glukozy w przeliczeniu na mole (tj. po podaniu w tych samych dawkach) dożyłnej insuliny glargine jest w przybliżeniu takie samo, jak insuliny ludzkiej.

Liksyssenatyd

W trwającym 28 dni, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 podawanie liksyssenatydu w dawce od 5 do 20 mikrogramów prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia poposiłkowego stężenia glukozy we krwi po śniadaniu, obiedzie i kolacji.

Opróżnianie żołądka

W badaniu, o którym mowa powyżej, po podaniu standardowego, znakowanego posiłku testowego potwierdzono, że liksyssenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, co prowadzi do zmniejszenia szybkości wchłaniania glukozy po posiłku. Działanie spowalniające opróżnianie żołądka utrzymywało się do zakończenia badania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Suliqua w kontroli glikemii oceniano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 2, u których:

- leczenie uzupełniono metforminą [u pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną].
- zmieniano leczenie z insuliny bazalnej.
- zmieniano leczenie z agonisty receptora GLP-1.

W każdym z badań klinicznych z kontrolą aktywną, leczenie produktem leczniczym Suliqua prowadziło do klinicznie i statystycznie istotnej poprawy stężenia hemoglobiny A1c (HbA1c). Osiągnięcie niższych wartości stężenia HbA1c i uzyskanie większego zmniejszenia wartości HbA1c nie powodowało zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w leczeniu skojarzonym w porównaniu z insuliną glargine w monoterapii (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym, w którym leczenie uzupełniono metforminą, rozpoczynano od 10 dawek jednostkowych (10 jednostek insuliny glargine i 5 mikrogramów liksyssenatydu). W badaniu klinicznym, w którym dokonywano zmiany leczenia z insuliny bazalnej, dawka początkowa wynosiła 20 dawek jednostkowych (20 jednostek insuliny glargine i 10 mikrogramów liksyssenatydu) lub 30 dawek jednostkowych (30 jednostek insuliny glargine i 10 mikrogramów liksyssenatydu), patrz punkt 4.2, w zależności od wcześniej stosowanej dawki insuliny. W obu badaniach dawkę korygowano raz na tydzień, na podstawie wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo oznaczanych samodzielnie przez pacjentów.

Uzupełnienie leczenia metforminą [u pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną]

Badanie kliniczne obejmujące pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 poddanych leczeniu doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DLP)

Łącznie 1170 pacjentów z cukrzycą typu 2 przydzielono w sposób losowy do otwartego, trwającego 30 tygodni badania z aktywną kontrolą, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Suliqua w porównaniu z jego poszczególnymi składnikami, insuliną glargine (100 jednostek/ml) i liksyssenatydem (20 mikrogramów).

Pacjenci z cukrzycą typu 2, których leczono tylko metforminą lub metforminą i drugim DLP, którym mogła być pochodna sulfonylomocznika, glinid, inhibitor SGLT-2 lub inhibitor dipeptydylo-peptydazy-4 (DPP-4), u których leczenie to nie zapewniało wystarczającej kontroli glikemii (stężenie HbA1c w zakresie od 7,5% do 10% u pacjentów leczonych wcześniej samą metforminą i od 7% do 9% u pacjentów leczonych wcześniej metforminą i drugim doustnym lekiem przeciwcukrzycowym), rozpoczęli okres wstępny trwający 4 tygodnie. W trakcie tej fazy wstępnej optymalizowano leczenie metforminą i przzerwano podawanie wszelkich innych DLP. Pod koniec okresu wstępnego pacjentów, u których dalej nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii (stężenie HbA1c od 7% do 10%), przydzielano w sposób losowy do grupy leczonej produktem leczniczym Suliqua, do grupy leczonej insuliną glargine lub do grupy leczonej liksysenatydem. Randomizacji poddano 1170 z 1479 pacjentów, którzy rozpoczęli fazę wstępną. Głównymi przyczynami nierozpoczęcia przez pacjentów fazy randomizowanej były wartość stężenia glukozy w osoczu (ang. Fasting Plasma Glucose, FPG) >13,9 mmol/l i wartość stężenia HbA1c <7% lub >10% pod koniec fazy wstępnej.

Populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 poddana randomizacji miała następujące cechy: średni wiek wynosił 58,4 lat, przy czym większość z nich (57,1%) była w wieku od 50 do 64 lat, a 50,6 procent było płci męskiej. Średnia początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynosiła 31,7 kg/m² pc., przy czym u 63,4% pacjentów wartość BMI była ≥30 kg/m² pc. Średni czas trwania cukrzycy wynosił około 9 lat. Metformina była obowiązkowym lekiem podstawowym, a 58% pacjentów otrzymało drugi DLP podczas fazy przesiewowej, u 54% pacjentów była to pochodna sulfonylomocznika.

Po 30 tygodniach stosowanie produktu leczniczego Suliqua doprowadziło do statystycznie istotnej poprawy stężenia HbA1c (wartość p <0,0001) w porównaniu z jego pojedynczymi składnikami. W zdefiniowanej z góry analizie tego pierwszorzędowego punktu końcowego, zaobserwowano zgodne różnice pod względem wyjściowego stężenia HbA1c (<8% lub ≥8%) lub wyjściowego stosowania DLP (metformina w monoterapii lub metformina z drugim DLP). Informacje na temat innych punktów końcowych w badaniu przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 3: Wyniki po 30 tygodniach – badanie kliniczne, w którym leczenie uzupełniono metforminą (populacja mITT (ang. modified Intention to Treat Analysis))

	Suliqua	Insulina glargine	Liksyesenatyd
Liczba uczestniczących pacjentów (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia; po fazie wstępnej)	8,1	8,1	8,1
Na zakończenie badania (średnia)	6,5	6,8	7,3
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,6	-1,3	-0,9
Różnica vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)		-0,3 [-0,4, -0,2] (<0,0001)	
Różnica vs liksyesenatyd [95% przedział ufności] (wartość p)			-0,8 [-0,9, -0,7] (<0,0001)
Liczba (%) pacjentów, u których uzyskano stężenie HbA1c <7% po 30 tygodniach*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			

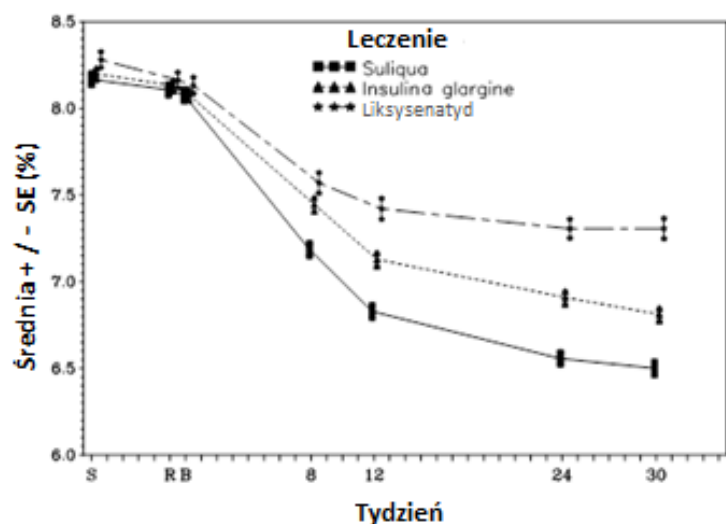
Wartość początkowa (średnia)	9,88	9,75	9,79
Na zakończenie badania (średnia)	6,32	6,53	8,27
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-3,46	-3,27	-1,50
Różnica wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)		-0,19 [-0,420 do 0,038] (0,1017)	
Różnica wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów vs liksysenatyd [95% przedział ufności] (wartość p)			-1,96 [-2,246 do -1,682] ($<0,0001$)
Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku (mmol/l)**			
Wartość początkowa (średnia)	15,19	14,61	14,72
Na zakończenie badania (średnia)	9,15	11,35	9,99
Zmiana wartości obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-5,68	-3,31	-4,58
Różnica wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów vs insulina glargine [95% przedział ufności]		-2,38 (-2,79 do -1,96)	
Różnica wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów vs liksysenatyd [95% przedział ufności]			-1,10 (-1,63 do -0,57)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	89,4	89,8	90,8
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,3	1,1	-2,3
Porównanie vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)		-1,4 [-1,9 do -0,9] ($<0,0001$)	
Porównanie vs liksysenatyd [95% przedział ufności]*			2,01 [1,4 do 2,6]
Liczba (%) pacjentów, u których uzyskano stężenie HbA1c $<7\%$ bez zwiększenia masy ciała po 30 tygodniach			
Różnica odsetków vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Różnica odsetków vs liksysenatyd [95% przedział ufności]*		18,1 [12,2 do 24,0] ($<0,0001$)	15,2 [8,1 do 22,4]
Dawka dobową insuliny glargine			

(Średnia) dawka insuliny obliczona metodą najmniejszych kwadratów po 30 tygodniach	39,8	40,5	nie dotyczy
--	------	------	-------------

*Nie uwzględniono w zdefiniowanej z góry procedurze testowania typu step-down.

**Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku minus stężenie glukozy przed posiłkiem

Rycina 1: Średnie stężenie HbA1c (%) w poszczególnych wizytach podczas randomizowanego leczenia trwającego 30 tygodni, populacja mITT



U pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Suliqua odnotowano istotnie większe zmniejszenie średniego wyniku 7-punktowego profilu samodzielnego monitorowania stężenia glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose, SMPG) po 30 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (-3,35 mmol/l) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej insulinę glargine (-2,66 mmol/l; różnica -0,69 mmol/l) i z pacjentami w grupie liksyzenatydu (-1,95 mmol/l; różnica -1,40 mmol/l) ($p < 0,0001$ w odniesieniu do obu porównań). Po 30 tygodniach średnie wartości stężenia glukozy w osoczu oznaczane we wszystkich punktach w czasie były mniejsze w grupie otrzymującej produkt leczniczy Suliqua niż w grupach otrzymujących insulinę glargine i liksyzenatyd, przy czym jedyny wyjątek stanowiła wartość oznaczona przed śniadaniem, która była podobna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Suliqua i grupie otrzymującej insulinę glargine.

Zmiana leczenia z insuliny bazalnej

Badanie kliniczne obejmujące pacjentów z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania insuliny bazalnej

Łącznie 736 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w randomizowanym, trwającym 30 tygodni, otwartym, dwuramiennym, wieloośrodkowym badaniu z kontrolą aktywną, prowadzonym w grupach równoległych, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Suliqua w porównaniu z insuliną glargine (100 jednostek/ml).

Pacjenci poddani ocenie przesiewowej mieli cukrzycę typu 2 leczoną insuliną bazalną od co najmniej 6 miesięcy, w stałej, podawanej raz na dobę dawce od 15 do 40 jednostek, w monoterapii lub w połączeniu z 1 lub 2 DLP (metforminą lub sulfonilomocznikiem lub glinidem bądź też inhibitorem SGLT-2 lub inhibitorem DPP-4), wykazywali wartości stężenia HbA1c w zakresie od 7,5% do 10% (średnie wartości stężenia HbA1c w trakcie oceny przesiewowej wynosiły 8,5%) i FPG mniejsze lub równe 10,0 mmol/l lub 11,1 mmol/l, w zależności od wcześniej stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Po ocenie przesiewowej zakwalifikowani do badania pacjenci (n=1018) przystąpili do trwającej 6 tygodni fazy wstępnej, w trakcie której kontynuowano u nich leczenie insuliną glargine lub zmieniono leczenie na insulinę glargine, jeśli przyjmowali inną insulinę bazalną,

i dostosowywano i (lub) stabilizowano u nich dawkę insuliny, kontynuując leczenie metforminą (jeśli była wcześniej przyjmowana). Wszystkie inne DLP odstawiono.

Pod koniec okresu wstępnego pacjentów z wartościami stężenia HbA1c w zakresie od 7 do 10%, z FPG $\leq 7,77$ mmol/l i z dawką dobową insuliny glargine od 20 do 50 jednostek, przydzielono losowo do grupy leczonej produktem leczniczym Suliqua (n=367) lub insuliną glargine (n=369).

Ta populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 miała następujące cechy: średni wiek pacjentów wynosił 60,0 lat, przy czym większość z nich (56,3%) była w wieku od 50 do 64 lat, a 53,3 procent było płci żeńskiej. Średnia początkowa wartość BMI wynosiła 31,1 kg/m² pc., przy czym u 57,3% pacjentów wartość BMI była ≥ 30 kg/m² pc. Średni czas trwania cukrzycy wynosił około 12 lat, a średni czas trwania wcześniejszego leczenia insuliną bazalną wynosił około 3 lat. Podczas oceny przesiewowej 64,4% pacjentów otrzymywało insulinę glargine jako insulinę bazalną, 95% pacjentów otrzymywało równocześnie co najmniej 1 DLP.

Po 30 tygodniach stosowanie produktu leczniczego Suliqua doprowadziło do statystycznie istotnej poprawy wartości stężenia HbA1c (wartość p <0,0001) w porównaniu z insuliną glargine.

Informacje na temat innych punktów końcowych w badaniu przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 4: Wyniki po 30 tygodniach – badanie dotyczące cukrzycy typu 2 niekontrolowanej podczas stosowania insuliny bazalnej, populacja mITT

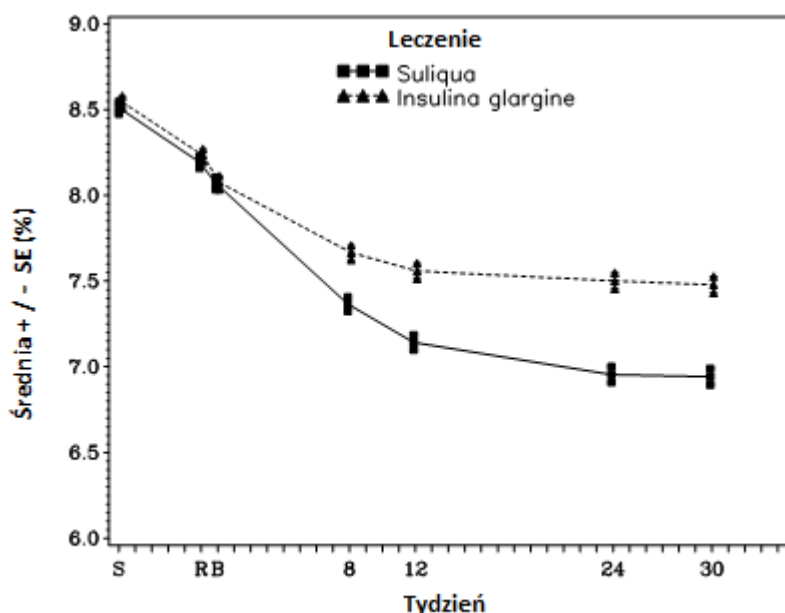
	Suliqua	Insulina glargine
Liczba uczestniczących pacjentów (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia; po fazie wstępnej)	8,1	8,1
Zakończenie leczenia (średnia)	6,9	7,5
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,1	-0,6
Różnica vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)		-0,5 [-0,6, -0,4] (<0,0001)
Pacjenci [n (%)], u których uzyskano stężenie HbA1c <7% po 30 tygodniach*	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość początkowa (średnia)	7,33	7,32
Na zakończenie badania (średnia)	6,78	6,69
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,35	-0,46
Różnica vs insulina glargine [95% przedział ufności]		0,11 (-0,21 do 0,43)
Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku (mmol/l)**		
Wartość początkowa (średnia)	14,85	14,97

Na zakończenie badania (średnia)	9,91	13,41
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-4,72	-1,39
Różnica wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów vs insulina glargine [95% przedział ufności]	-3,33 (-3,89 do -2,77)	
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	87,8	87,1
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-0,7	0,7
Porównanie vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)	-1,4 [-1,8 do -0,9] ($<0,0001$)	
Liczba (%) pacjentów, u których uzyskano stężenie HbA1c <7% bez zwiększenia masy ciała po 30 tygodniach	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Różnica odsetków vs insulina glargine [95% przedział ufności] (wartość p)	20,8 [15,0 do 26,7] ($<0,0001$)	
Dawka dobową insuliny glargine		
Wartość początkowa (średnia)	35,0	35,2
Punkt końcowy (średnia)	46,7	46,7
(Średnia) zmiana dawki insuliny obliczona metodą najmniejszych kwadratów po 30 tygodniach	10,6	10,9

*Nie uwzględniono w zdefiniowanej z góry procedurze testowania typu step-down.

**Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku minus stężenie glukozy przed posiłkiem

Rycina 2: Średnie stężenie HbA1c (%) w poszczególnych wizytach podczas randomizowanego leczenia trwającego 30 tygodni, populacja mITT



Zmiana leczenia z agonisty receptora GLP-1

Badanie kliniczne obejmujące pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania agonisty receptora GLP-1

W 26-tygodniowym, randomizowanym, otwartym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Suliqua w porównaniu z prowadzonym przed badaniem, niezmiennym leczeniem agonistą receptora GLP-1. Badanie obejmowało 514 pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (stężenie HbA1c od 7% do 9% włącznie), leczonych przez co najmniej 4 miesiące liraglutylidem lub eksenatydem, lub przez co najmniej 6 miesięcy dulaglutylidem, abiglutylidem lub eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Wszystkie leki stosowano w maksymalnej tolerowanej dawce z metformią w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem, inhibitorem SGLT-2 lub jednym i drugim. Zakwalifikowani pacjenci, stosujący wcześniej doustne leczenie przeciwcukrzycowe, zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt leczniczy Suliqua albo do grupy pacjentów kontynuujących leczenie dotychczasowym agonistą receptora GLP-1.

Podczas badań przesiewowych 59,7% pacjentów otrzymywało agonistę receptora GLP-1 raz lub dwa razy na dobę, a 40,3% otrzymywało agonistę receptora GLP-1 raz w tygodniu. Podczas badań przesiewowych 6,6% badanych otrzymało pioglitazon, a 10,1% inhibitor SGLT-2 w połączeniu z metforminą. Badana populacja spełniała następujące kryteria: średni wiek wynosił 59,6 lat a 52,5% badanych stanowili mężczyźni. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 11 lat, średni czas wcześniejszego leczenia agonistą receptora GLP-1 wynosił 1,9 lat, średni BMI wynosiło około 32,9 kg /m², średni szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) wynosił 87,3 ml/min/1,73 m², a 90,7% pacjentów miało eGFR ≥60 ml/min.

Po 26 tygodniach stosowanie produktu leczniczego Suliqua doprowadziło do statystycznie istotnej poprawy wartości stężenia HbA1c (wartość p <0,0001). Wstępnie określona analiza podtypu agonisty receptora GLP-1 (produkt podawany raz/dwa razy na dobę lub co tydzień) zastosowana w badaniu przesiewowym wykazała, że zmiana HbA1c w tygodniu 26 była podobna dla każdej podgrupy i spójna z pierwotną analizą dla całej populacji. Średnia dobowa dawka produktu leczniczego Suliqua w 26 tygodniu wynosiła 43,5 dawki jednostkowe.

Informacje dotyczące innych punktów końcowych w badaniu przedstawiono w tabeli i na rycinie

poniżej.

Tabela 5: Wyniki po 26 tygodniach - badanie dotyczące niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 podczas stosowania agonisty receptora GLP-1, populacja mITT

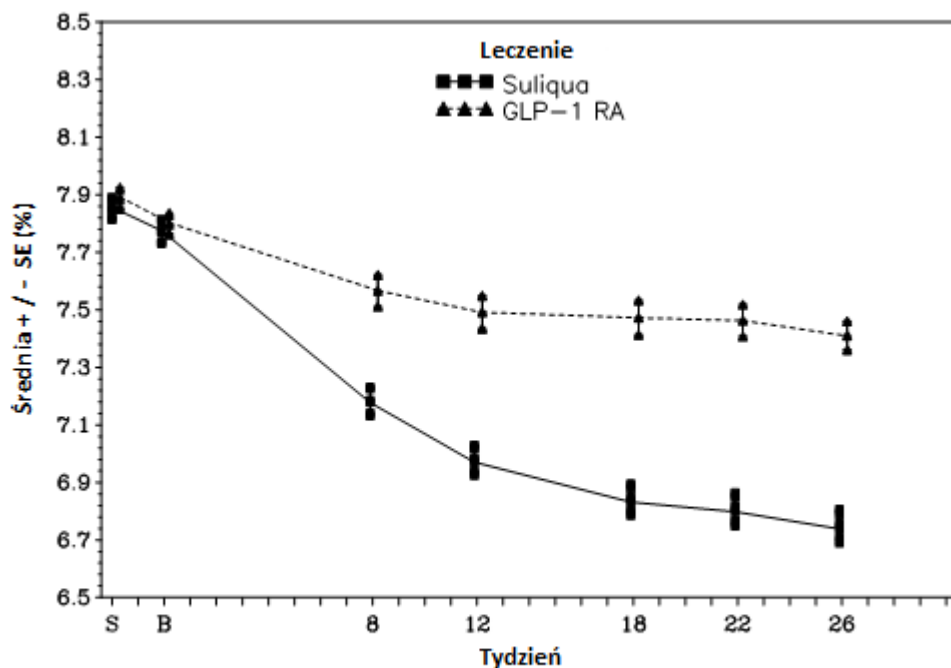
	Suliqua	Agonista receptora GLP-1*
Liczba uczestników (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia; po fazie wstępnej)	7,8	7,8
Zakończenie leczenia (średnia)	6,7	7,4
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-1,0	-0,4
Różnica w stosunku do agonisty receptora GLP-1 [95% przedział ufności] (wartość p)		-0,6 [-0,8; -0,5] ($<0,0001$)
Pacjenci [n (%)] osiągnący HbA1c $<7\%$ w 26 tygodniu	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Różnica proporcji (95% przedział ufności) w porównaniu z agonistą receptora GLP-1		36,1% (28,1% do 44%)
Wartość p		$<0,0001$
Glukoza w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość początkowa (średnia)	9,06	9,45
Zakończenie leczenia (średnia)	6,86	8,66
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-2,28	-0,60
Różnica w stosunku do agonisty receptora GLP-1 [95% przedział ufności] (wartość p)		-1,67 (-2,00 do -1,34) ($<0,0001$)
Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku (mmol/l)**		
Wartość początkowa (średnia)	13,60	13,78
Zakończenie leczenia (średnia)	9,68	12,59
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	-4,0	-1,11
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do agonisty receptora GLP-1 [95% przedział ufności] (wartość p)		-2,9 (-3,42 do -2,28) ($<0,0001$)

Średnia masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	93,01	95,49
Zmiana wartości (średniej) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej	1,89	-1,14
Porównanie z agonistą receptora GLP-1 [95% przedział ufności] (wartość p)	-3,03 (2,417 do 3,643) (<0,0001)	

* Liraglutyd, eksenatyd dwa razy na dobę lub o przedłużonym uwalnianiu, dulaglutyd lub albiglutyd

** Stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku minus wartość glukozy przed posiłkiem

Rycina 3: Średnie stężenie HbA1c (%) w poszczególnych wizytach podczas randomizowanego leczenia trwającego 26 tygodni, populacja mITT



Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Suliqua z inhibitorami SGLT-2 (SGLT2i)

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Suliqua z inhibitorami SGLT2 jest poparte analizami podgrup z trzech randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy [119 pacjentom podawano insulinę glarginę w skojarzeniu z liksysenatydem w stałym stosunku (ang. Fixed Ratio Combination, FRC); pacjenci otrzymywali również inhibitory SGLT2].

Badanie przeprowadzono w Europie i Ameryce Północnej obejmowało dane od 26 pacjentów (10,1%), którzy jednocześnie otrzymywali insulinę glarginę i liksysenatyd w stałym stosunku FRC, metforminę i inhibitory SGLT2. Dwa kolejne badania trzeciej fazy japońskiego programu klinicznego, zostały przeprowadzone u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią, poddanych leczeniu doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DLP), dostarczając danych odpowiednio dla 59 pacjentów (22,7%) i 34 pacjentów (21,1%), którzy jednocześnie otrzymywali inhibitory SGLT2 oraz insulinę glarginę i liksysenatyd w stałym stosunku FRC.

Dane z trzech badań wykazały, że rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Suliqua u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujących inhibitory SGLT2, doprowadziło do

poprawy wartości stężenia HbA1c w porównaniu z lekami porównawczymi (insulina glargine, liksysenatyd, liraglutyd, eksenatyd dwa razy na dobę lub o przedłużonym uwalnianiu, dulaglutyd lub albiglutyd). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka hipoglikemii ani istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2 w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali inhibitorów SGLT2.

Badania oceniające następstwa sercowo-naczyniowe

Bezpieczeństwo stosowania insuliny glargine i liksysenatydu pod względem wpływu na układ sercowo-naczyniowy potwierdzono odpowiednio w badaniach klinicznych ORIGIN i ELIXA. Nie przeprowadzono badania ukierunkowanego na ocenę następstw sercowo-naczyniowych z użyciem produktu leczniczego Suliqua.

Insulina glargine

Badanie ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) było prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, obejmującym 12537 pacjentów, badaniem porównującym insulinę glargine 100 jednostek ze standardowym leczeniem w chwili pierwszego wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular event, MACE). MACE zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nieprowadzący do zgonu zawału serca i nieprowadzący do zgonu udaru mózgu. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w badaniu wynosiła 6,2 lat. W badaniu ORIGIN częstość występowania MACE była podobna pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek a standardowym leczeniem [współczynnik ryzyka dla MACE (95% CI): 1,02 (0,94; 1,11)].

Liksyesenatyd

Badanie ELIXA było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem oceniającym następstwa sercowo-naczyniowe w trakcie leczenia liksyesenatydem u pacjentów (n=6068) z cukrzycą typu 2 po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym. Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas do pierwszego wystąpienia dowolnego z następujących zdarzeń: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nieprowadzący do zgonu zawału serca, nieprowadzący do zgonu udaru mózgu lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w badaniu wynosiła 25,8 i 25,7 miesięcy odpowiednio w grupie otrzymującej liksyesenatyd i w grupie otrzymującej placebo.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była podobna w grupach otrzymujących liksyesenatyd (13,4%) i placebo (13,2%): współczynnik ryzyka (HR) dla liksyesenatydu vs placebo wynosił 1,017, a odpowiedni 2-stronny 95% przedział ufności (CI) wynosił od 0,886 do 1,168.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Suliqua we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stosunek zawartości insuliny glargine do zawartości liksyesenatydu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę obu tych substancji podawanych w postaci produktu leczniczego Suliqua.

Po podskórnym podaniu skojarzeń insuliny glargine z liksyesenatydem pacjentom z cukrzycą typu 1 nie występował wyraźny skok stężenia insuliny glargine. Ekspozycja na insulinę glargine po podawaniu skojarzenia insuliny glargine z liksyesenatydem wynosiła 86–88% w porównaniu

z oddzielnymi, równoczesnymi wstrzyknięciami insuliny glargine i liksysenatydu. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie.

Po podskórnym podaniu skojarzeń insuliny glargine z liksysenatydem pacjentom z cukrzycą typu 1 mediana t_{max} liksysenatydu wahała się od 2,5 do 3,0 godzin. Wartość AUC była porównywalna i stwierdzono niewielkie zmniejszenie C_{max} liksysenatydu o 22–34% w porównaniu z oddzielnymi, równoczesnymi wstrzyknięciami insuliny glargine i liksysenatydu, co nie powinno być istotne klinicznie.

Nie istnieją klinicznie istotne różnice w szybkości wchłaniania, gdy liksysenatyd w monoterapii jest podawany podskórnym w okolicy brzucha, mięśnia naramiennego czy uda.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji insuliny glargine po podaniu podskórnym skojarzenia insuliny glargine z liksysenatydem (V_{ss}/F) wynosi około 1700 l.

Liksyesenatyd wiąże się z białkami osocza ludzkiego w małym stopniu (55%). Pozorna objętość dystrybucji liksyesenatydu po podaniu podskórnym skojarzeń liksyesenatydu z insuliną glargine (V_z/F) wynosi około 100 litrów.

Metabolizm

Badanie oceniające metabolizm u pacjentów z cukrzycą, którzy otrzymywali insulinę glargine w monoterapii, wskazuje, że lek ten jest szybko metabolizowany na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem krążącym w osoczu jest metabolit M1. Wyniki badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wskazują, że działanie podskórnego wstrzyknięcia insuliny glargine zależy głównie od ekspozycji na metabolit M1.

Jako peptyd, liksyesenatyd jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej, następnie podlega reabsorpcji cewkowej i kolejno degradacji metabolicznej z wytworzeniem mniejszych peptydów i aminokwasów, które ponownie wchodzą w szlaki przemian metabolicznych białek.

Eliminacja

Po pojedynczym podskórnym podaniu skojarzenia insuliny glargine z liksyesenatydem średni pozorny klirens (CL/F) insuliny glargine wynosił około 120 l/h.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu liksyesenatydu pacjentom z cukrzycą typu 2, średni końcowy okres półtrwania wynosił około 3 godzin, a średni pozorny klirens (CL/F) około 35 l/h.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta 60–90 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) wartość AUC liksyesenatydu była zwiększona odpowiednio o 46%, 51% i 87%. Nie badano stosowania insuliny glargine u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zapotrzebowanie na insulinę może być jednak zmniejszone ze względu na zwolniony metabolizm tej substancji.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ liksyesenatyd jest wydalany głównie przez nerki, nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby. Uważa się, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na farmakokinetykę liksyesenatydu.

Nie badano stosowania insuliny glargine u chorych na cukrzycę z zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone ze względu na osłabioną zdolność do glukoneogenezy i zwolniony metabolizm insuliny.

Wiek, rasa, płeć i masa ciała

Insulina glargine

Nie oceniano wpływu wieku, rasy i płci na farmakokinetykę insuliny glargine. W kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących osoby dorosłe otrzymujące insulinę glargine (100 jednostek/ml) analizy w podgrupach wyodrębnionych według wieku, rasy i płci nie wykazały różnic w bezpieczeństwie i skuteczności.

Liksysenatyd

Wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksysenatydu. W badaniu farmakokinetycznym obejmującym osoby w podeszłym wieku, niechorujące na cukrzycę podawanie 20 mikrogramów liksysenatydu prowadziło do średniego zwiększenia wartości AUC tego leku o 29% w populacji osób w podeszłym wieku (11 osób w wieku od 65 do 74 lat i 7 osób w wieku ≥ 75 lat) w porównaniu z 18 osobami w wieku od 18 do 45 lat, co wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszoną wydolnością nerek w grupie osób w starszym wieku.

Pochodzenie etniczne nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksysenatydu na podstawie wyników badań farmakokinetycznych prowadzonych w populacji kaukaskiej, japońskiej i chińskiej.

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę liksysenatydu.

Masa ciała nie ma istotnego klinicznie wpływu na wartość AUC liksysenatydu.

Immunogenność

W obecności przeciwciał przeciwko liksysenatydowi dochodzi do znacznego zwiększenia ekspozycji na liksysenatyd i zmienności ekspozycji, niezależnie od poziomu dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu leczniczego Suliqua u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających na celu ocenę toksyczności po podaniu wielokrotnym, karcynogenezy, genotoksyczności czy toksycznego wpływu na reprodukcję skojarzenia insuliny glargine z liksysenatydem.

Insulina glargine

Dane niekliniczne insuliny glargine, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Liksysenatyd

W 2-letnim badaniu rakotwórczości przy podawaniu podskórnym obserwowano występowanie nowotworów wywodzących się z komórek C tarczycy niewywołujących zgonu u szczurów i myszy, uważa się, że spowodowane to było niegenotoksycznym mechanizmem, w którym uczestniczy

receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Rozrost (hiperplazję) komórek C i gruczolaka obserwowano, gdy podawano szczurom produkt leczniczy we wszystkich dawkach, dlatego nie można określić dawki, dla której nie obserwuje się żadnego działania niepożądanego (ang. no observed adverse effect level, NOAEL). U myszy te działania występowały przy współczynniku narażenia 9,3-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej. Nie zaobserwowano występowania raka z komórek C u myszy, zaś u szczurów rak z komórek C wystąpił przy współczynniku narażenia około 900-krotnie większym od narażenia obserwowanego u ludzi po podaniu dawki leczniczej.

W dwuletnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego przy podawaniu podskórnym zaobserwowano 3 przypadki gruczolakoraka endometrium w grupie stosującej średnią dawkę; wzrost był istotny statystycznie, opowiadając 97-krotnie większemu współczynnikowi narażenia. Nie wykazano działania związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośrednio szkodliwego wpływu leku na płodność samców i samic szczura. U psów leczonych liksysenatydem obserwowano odwracalne zmiany w jądrach i najądrzach. U zdrowych mężczyzn nie zaobserwowano wpływu na spermatogenezę. W badaniach dotyczących wpływu leku na rozwój zarodkowo-płodowy obserwowano wady rozwojowe, opóźnienie wzrostu, opóźnienie kostnienia i działania na układ kostny, gdy podawano liksysenatyd we wszystkich dawkach szczurom (współczynnik narażenia 5-krotnie większy w porównaniu z narażeniem obserwowanym u ludzi) i w dużych dawkach królikom (współczynnik narażenia 32-krotnie większy w porównaniu z narażeniem obserwowanym u ludzi). U matek szczurów i królików obserwowano występowanie nieznacznej toksyczności powodującej małe spożycie pokarmu i zmniejszenie masy ciała. Wzrost noworodków samców szczura był zmniejszony przy narażeniu na duże dawki liksysenatydu podczas późnego okresu ciąży i laktacji, przy czym zaobserwowano nieznacznie zwiększoną śmiertelność młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol 85%
Metionina
Metakrezol
Cynku chlorek
Stężony kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym użyciem

3 lata.

Po pierwszym użyciu

28 dni.

Po pierwszym użyciu: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Nie należy przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

Wstrzykiwacz przechowywać z dala od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Po każdym wstrzyknięciu należy nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła bezbarwnego typu I z czarnym tłokiem (z gumy bromobutyłowej) i wieczkiem z kryzą (z aluminium) zaopatrzone w laminowane krążki uszczelniające (z gumy bromobutyłowej po stronie produktu leczniczego i poliizoprenu po stronie zewnętrznej), zawierający 3 ml roztworu. Każdy wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Opakowania zawierają 3, 5 i 10 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 1 do 2 godzin.

Przed użyciem wkładu należy go obejrzeć. Zastosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych, a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody.

Produktu leczniczego Suliqwa nie wolno mieszać z innymi insulinami ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę czasu/profilu działania, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

Przed każdym użyciem wstrzykiwacza należy założyć nową igłę. Igieł nie należy używać ponownie. Pacjent powinien wyrzucić igłę po wykonaniu każdego wstrzyknięcia. Igły nie są dołączone do opakowania.

W przypadku zatkania igieł pacjenci muszą postępować zgodnie z zaleceniami opisanymi w „Instrukcji użycia” dołączonej do ulotki dla pacjenta.

Pustych wkładów nie wolno używać ponownie i należy je odpowiednio usunąć. Ze względu na ryzyko przenoszenia chorób wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednego pacjenta.

Należy zawsze sprawdzić etykietę przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek pomiędzy produktem leczniczym Suliqwa a innymi iniekcyjnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, w tym pomiędzy 2 różnymi wstrzykiwaczami produktu leczniczego Suliqwa (patrz punkt 4.4).

Przed użyciem produktu leczniczego Suliqwa należy uważnie przeczytać instrukcję użycia umieszczoną w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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 BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

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 SKUTEKZNEGO 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.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Suliqua, w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych dla produktu leczniczego Suliqua, w tym także środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty dotyczące programu edukacyjnego z Krajowym Organem Właściwym.

Materiały edukacyjne mają na celu **zwiększenie świadomości, że produkt leczniczy występuje w dwóch różnych dawkach** oraz **ograniczenie ryzyka błędów podczas stosowania, w tym także zamiany różnych dawek produktu leczniczego.**

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Suliqua jest dostępny, fachowy personel medyczny, który będzie przepisywać lub wydawać produkt leczniczy oraz pacjenci, którzy będą stosować lek Suliqua mają dostęp do/otrzymują następujące materiały edukacyjne:

- Poradnik dla fachowego personelu medycznego;
- Poradnik dla pacjenta.

Poradnik dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Należy zaopatrzyć pacjentów w Poradnik dla pacjenta przed przepisaniem czy wydaniem produktu leczniczego Suliqua.
- Należy upewnić się, że pacjenci i ich opiekunowie zostali odpowiednio poinformowani jak używać insuliny glargine/liksysenatydu.
- Produkt leczniczy Suliqua jest dostępny we wstrzykiwaczu i może być stosowany tylko za pomocą tego urządzenia; fachowy personel medyczny nie powinien nigdy pobierać insuliny glargine/liksysenatydu z wkładu wstrzykiwacza z użyciem strzykawki, ponieważ może to spowodować błędy w dawkowaniu i poważne szkody.
- Produkt leczniczy Suliqua jest dostępny w dwóch wstrzykiwaczach zawierających dwie różne dawki liksysenatydu i różne zakresy dawkowania:
 - Oba wstrzykiwacze zawierają insuliny glargine w dawce 100 jednostek/ml
 - Wstrzykiwacz Suliqua 10-40 dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 10-40 jednostek dziennie (dawka: insulina glargine 100 jednostek/ml i liksysenatydu 50 µg/ml; zakres dawkowania: 10 do 40 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 5 do 20 µg liksysenatydu)
 - Wstrzykiwacz Suliqua 30-60 dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 30-60 jednostek dziennie (dawka: insulina glargine 100 jednostek/ml i liksysenatydu 33 µg/ml; zakres dawkowania: 30 do 60 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 10 do 20 µg liksysenatydu)
- Recepta powinna zawierać informację, jakiego rodzaju wstrzykiwacza potrzebuje pacjent (wstrzykiwacz Suliqua 10-40 lub wstrzykiwacz 30-60) oraz ilość dawek jednostkowych, jaką należy podawać.
- Farmaceuta powinien wyjaśnić każdą niekompletną receptę z lekarzem przepisującym produkt leczniczy.
- Należy wytłumaczyć pacjentowi, że:
 - Przepisano pacjentowi liczbę dawek jednostkowych, co odpowiada określonej ilości jednostek insuliny oraz ustalonej ilości liksysenatydu
 - W przypadku produktu leczniczego Suliqua jedna dawka jednostkowa zawiera zawsze jedną jednostkę insuliny, bez względu na stosowany wstrzykiwacz Suliqua (wstrzykiwacz 10-40 czy wstrzykiwacz 30-60)
 - Licznik dawek na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych, które zostaną wstrzyknięte
- W przypadku gdy pacjent zmienia inny wstrzykiwacz na wstrzykiwacz produktu leczniczego

Suliqua, trzeba podkreślić różnice w wyglądzie obu wstrzykiwaczy (należy zwrócić uwagę na różnice kolorystyczne, ostrzeżenia umieszczone na pudełku/etykiecie wstrzykiwacza oraz inne cechy zapewniające bezpieczeństwo, takie jak elementy dotykowe na wstrzykiwaczu).

- Należy wyjaśnić pacjentowi czego może się spodziewać jeżeli chodzi o zaburzenia glikemii oraz potencjalne działania niepożądane.
- Należy zachęcać farmaceutów, aby sprawdzali czy pacjenci oraz ich opiekunowie są w stanie odczytać dawkę produktu leczniczego Suliqua, zakres dawek dla danego wstrzykiwacza oraz licznik dawek przed wydaniem insuliny glargine/liksysenatydu. Farmaceutyci powinni również ocenić czy pacjenci zostali przeszkoleni jak należy stosować wstrzykiwacz.
- Pacjentów niewidomych lub niedowidzących trzeba poinstruować, aby zawsze korzystali z pomocy innych osób, które widzą prawidłowo i są przeszkolone w stosowaniu wstrzykiwacza z insuliną glargine/liksysenatydem.
- Należy poinformować pacjentów, aby ściśle monitorowali poziom cukru we krwi, gdy zaczynają stosować produkt leczniczy insulina glargine/liksysenatyd, który zawiera insulinę glargine i nieinsulinową substancję czynną (liksysenatyd).
- Częścią materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego będzie przypomnienie o konieczności zgłaszania wszystkich błędów medycznych dotyczących produktu leczniczego Suliqua.

Poradnik dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Przed użyciem leku Suliqua należy uważnie zapoznać się z całą instrukcją zawartą w ulotce dołączonej do opakowania.
- Lek Suliqua jest dostępny we wstrzykiwaczu i może być stosowany tylko za pomocą tego wstrzykiwacza; pacjenci, opiekunowie i fachowy personel medyczny nie powinni nigdy pobierać insuliny glargine/liksysenatydu z wkładu wstrzykiwacza z użyciem strzykawki, ponieważ może to spowodować błędy w dawkowaniu i poważne szkody.
- Lek Suliqua dostępny jest dwóch wstrzykiwaczach zawierających dwie różne dawki liksysenatydu i różne zakresy dawkowania:
 - Oba wstrzykiwacze zawierają insulinę glargine w dawce 100 jednostek/ml
 - Wstrzykiwacz Suliqua 10-40 dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 10-40 jednostek dziennie (dawka: insulina glargine 100 jednostek/ml i liksysenatyd 50 µg/ml; zakres dawkowania: 10 do 40 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 5 do 20 µg liksysenatydu)
 - Wstrzykiwacz Suliqua 30-60 dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 30-60 jednostek dziennie (dawka: insulina glargine 100 jednostek/ml i liksysenatyd 33 µg/ml; zakres dawkowania: 30 do 60 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 10 do 20 µg liksysenatydu)
- Recepta powinna zawierać informację, jakiego rodzaju wstrzykiwacza potrzebuje pacjent (wstrzykiwacz Suliqua 10-40 lub wstrzykiwacz 30-60) oraz ilość dawek jednostkowych, jaką należy podawać.
- Farmaceuta powinien wyjaśnić każdą niekompletną receptę z lekarzem przepisującym lek.
- Każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny glargine oraz ustaloną ilość liksysenatydu. Przed zastosowaniem insuliny glargine/liksysenatydu, należy upewnić się ile dawek jednostkowych pacjent potrzebuje. Taką informację pacjent uzyska od fachowego personelu medycznego.
- Niezależnie od typu stosowanego wstrzykiwacza (wstrzykiwacz 10-40 lub wstrzykiwacz 30-60), każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny.
- Fachowy personel medyczny wyjaśni budowę i funkcje wstrzykiwacza Suliqua, w tym poinformuje w jaki sposób okienko dawki wstrzykiwacza wskazuje liczbę dawek jednostkowych do podania.
- Podczas zmiany na ten typ leku złożonego oraz w kolejnych tygodniach, należy częściej mierzyć stężenie cukru we krwi.

- W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia, należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.
- Częścią materiałów edukacyjnych dla pacjenta będzie przypomnienie o konieczności zgłaszania wszystkich błędów medycznych dotyczących leku Suliqua.