

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Liraglutid Teva 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic; pH roztoku 7,9–8,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Liraglutid je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti (*Body Mass Index*, BMI):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) nebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s tělesnou hmotností, např. s dysglykemií (prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoí.

Pokud u pacientů při dávce 3,0 mg/den nedojde po 12 týdnech k poklesu počáteční tělesné hmotnosti alespoň o 5 %, léčba liraglutidem má být ukončena.

Dospívající (≥ 12 let)

Liraglutid lze použít jako doplňkovou léčbu ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s:

- obezitou (BMI odpovídající $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u dospělých podle mezinárodních hraničních hodnot)* a
- tělesnou hmotností nad 60 kg.

Pokud u pacientů při dávce 3,0 mg/den nebo při maximální tolerované dávce nedojde po 12 týdnech k poklesu jejich BMI nebo z-skóre BMI alespoň o 4 %, léčba liraglutidem má být ukončena a přehodnocena.

*Hraniční hodnoty BMI pro obezitu podle IOTF podle pohlaví mezi 12–18 lety (viz tabulka 1), v souladu s designem klinického hodnocení 4180, viz bod 5.1.

Tabulka 1 Hraniční hodnoty BMI pro obezitu podle IOTF podle pohlaví mezi 12–18 lety

Věk (roky)	BMI odpovídající 30 kg/m ² pro dospělé podle mezinárodních hraničních hodnot.	
	Muži	Ženy
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

Děti (6 až < 12 let)

Přípravek Liraglutid Teva je indikován jako doplňková léčba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dětí ve věku od 6 do < 12 let s:

- obezitou (BMI $\geq$ 95. percentil)* a
- tělesnou hmotností $\geq$ 45 kg

Pokud u pacientů při dávce 3,0 mg/den nebo při maximální tolerované dávce nedojde po 12 týdnech k poklesu jejich BMI nebo z-skóre BMI alespoň o 4 %, léčba přípravkem Liraglutid Teva má být ukončena a přehodnocena.

*Hraniční hodnoty BMI pro obezitu ($\geq$ 95. percentil) podle pohlaví mezi 6 až < 12 lety (viz tabulka 2) podle Střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), v souladu s designem klinického hodnocení 4392, viz bod 5.1.

Tabulka 2 Hraniční hodnoty BMI (tělesná hmotnost v kg/výška v m²) pro obezitu ($\geq$ 95. percentil) podle pohlaví u dětí mezi 6 až < 12 lety

Věk (roky)	Obezita BMI $\geq$ 95. percentil	
	Muži	Ženy
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40

10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Počáteční dávka je 0,6 mg jednou denně. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně jednotýdenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost (viz tabulka 3). Pokud není navýšení na vyšší dávku během dvou po sobě jdoucích týdnů dobře snášeno, zvažte ukončení léčby. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují.

Tabulka 3 Schéma navyšování dávky

	Dávka	Týdny
Postup při navyšování dávky během 4 týdnů	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Udržovací dávka	3,0 mg	

Dospívající (≥ 12 let)

U dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 3). Dávka má být zvyšována až do dosažení 3,0 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují.

Děti (6 až < 12 let)

U dětí ve věku od 6 do méně než 12 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 3). Dávka má být zvyšována až do dosažení 3,0 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují. Léčba liraglutidem u dětí má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou obezity u dětí.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky do 12 hodin od obvyklé doby podání, má si pacient dávku aplikovat co nejdříve. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, pacient si nemá vynechanou dávku aplikovat a musí pokračovat v režimu podávání jednou denně další obvyklou dávkou. Pacient si nesmí aplikovat dávku navíc ani dávku zvýšit, aby vynechanou dávku nahradil.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

Liraglutid se nemá používat v kombinaci s jinými agonisty receptoru GLP-1. Při zahájení podávání liraglutidu má být zváženo snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagog inzulínu (např. derivátů sulfonylmočoviny), aby se snížilo riziko hypoglykemie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagog inzulínu je nutné monitorování glykemie pacientem (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené a použití u těchto pacientů se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Liraglutid není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) včetně pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Liraglutid se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se má používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících a dětí ve věku od 6 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost liraglutidu u dětí mladších 6 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Liraglutid je určen pouze pro subkutánní podání. Nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Liraglutid se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Aplikuje se injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace i doba aplikace injekce mohou být změněny bez úpravy dávkování. Je však vhodnější aplikovat liraglutid přibližně ve stejnou denní dobu, která je stanovena jako nejvhodnější denní doba. **Místa aplikace injekce mají být vždy obměňována, aby se snížilo riziko amyloidových depozit v místě aplikace injekce (viz bod 4.8).**

Další pokyny k podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na liraglutid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

Pacienti se srdečním selháním

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid se proto nedoporučuje pro použití u těchto pacientů.

Zvláštní skupiny pacientů

Bezpečnost a účinnost liraglutidu v souvislosti s úpravou tělesné hmotnosti nebyly stanoveny u pacientů:

- ve věku 75 let nebo starších,
- léčených dalšími přípravky k úpravě tělesné hmotnosti,
- se sekundární obezitou při endokrinních chorobách či při poruchách příjmu potravy nebo u pacientů léčených přípravky, které mohou způsobovat nárůst tělesné hmotnosti,
- s těžkou poruchou funkce ledvin,
- s těžkou poruchou funkce jater.

Použití u těchto pacientů se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Vzhledem k tomu, že použití liraglutidu v souvislosti s úpravou tělesné hmotnosti nebylo hodnoceno u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, má být u těchto pacientů liraglutid používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno, neboť je spojeno s přechodnými gastrointestinálními nežádoucími účinky, včetně nauzey, zvracení a průjmu.

Pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena.

Cholelitiáza a cholecystitida

V klinických hodnoceních, prováděných v souvislosti s úpravou tělesné hmotnosti byla u pacientů léčených liraglutidem pozorována vyšší četnost výskytu cholelitiázy a cholecystitidy než u pacientů užívajících placebo. Skutečnost, že značný hmotnostní úbytek může zvýšit riziko cholelitiázy (a tím i cholecystitidy), je vysvětlena vyšší četností výskytu těchto onemocnění u liraglutidu pouze částečně. Cholelitiáza a cholecystitida mohou vést k hospitalizaci a cholecystektomii. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích cholelitiázy a cholecystitidy.

Onemocnění štítné žlázy

V klinických hodnoceních u diabetu mellitu 2. typu byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu, jako například struma, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u pacientů s onemocněním štítné žlázy používán s opatrností.

Srdeční frekvence

V klinických hodnoceních bylo u liraglutidu pozorováno zvýšení srdeční frekvence (viz bod 5.1). Srdeční frekvenci je nutné pravidelně sledovat v souladu s běžnou klinickou praxí. Pacienti musí být informováni o příznacích zvýšené srdeční frekvence (palpitací nebo pocitu prudkého bušení srdce v klidu). U pacientů, kteří mají klinicky významné trvalé zvýšení klidové srdeční frekvence, je nutné léčbu přípravkem liraglutid ukončit.

Dehydratace

U pacientů léčených agonisty receptoru GLP-1 byly hlášeny známky a příznaky dehydratace, včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. Pacienti léčení liraglutidem musí být upozorněni na

potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají provést, aby zabránili úbytku tekutin.

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu, kterým je podáván liraglutid v kombinaci s inzulinem a/nebo deriváty sulfonylmočoviny, může být zvýšené riziko hypoglykemie. Riziko hypoglykemie lze zmenšit snížením dávky inzulínu a/nebo derivátů sulfonylmočoviny.

Pediatrická populace

U dospívajících (≥ 12 let) léčených liraglutidem byly hlášeny epizody klinicky významné hypoglykemie. Pacienti mají být informováni o charakteristických příznacích hypoglykemie a příslušných opatřeních.

Hyperglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus léčených inzulinem

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus nesmí být liraglutid používán jako náhrada za inzulín. U pacientů závislých na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Přípravek Liraglutid Teva obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro byl u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 (CYP) a vazbu na plazmatické proteiny.

Malé zpoždění ve vyprazdňování žaludku při používání liraglutidu může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Studie interakcí neprokázaly žádné klinicky významné zpoždění absorpce, a proto není vyžadována úprava dávky.

Byly provedeny studie interakcí s liraglutidem v dávce 1,8 mg. Účinek na rychlost vyprazdňování žaludku u liraglutidu v dávce 1,8 mg a v dávce 3,0 mg ($AUC_{0-300 \text{ min}}$ paracetamolu) byl stejný. Několik pacientů léčených liraglutidem hlásilo nejméně jednu epizodu těžkého průjmu. Průjem může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků.

Warfarin a další deriváty kumarinu

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Klinicky významné interakce s léčivými látkami se špatnou rozpustností nebo s úzkým terapeutickým indexem, jako je warfarin, nemohou být vyloučeny. Po zahájení léčby liraglutidem se u pacientů užívajících warfarin nebo další deriváty kumarinu doporučuje častější monitorování INR (*International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutid neměnil celkovou expozici paracetamolu po podání jednorázové dávky 1 000 mg. Hodnota C_{max} paracetamolu se snížila o 31 % a střední hodnota t_{max} se zpozdila až o 15 min. Při současném podávání paracetamolu není nutná žádná úprava dávkování.

Atorvastatin

Liraglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání jednorázové dávky 40 mg atorvastatinu. Proto při podávání s liraglutidem není nutná žádná úprava dávky atorvastatinu. Při podávání s liraglutidem se hodnota $C_{\max}$ atorvastatinu snížila o 38 % a střední hodnota $t_{\max}$ se zpozdila z 1 h na 3 hodiny.

Griseofulvin

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinu po podání jednorázové dávky 500 mg griseofulvinu. Hodnota $C_{\max}$ griseofulvinu se zvýšila o 37 %, zatímco ke změně střední hodnoty $t_{\max}$ nedošlo. Úprava dávky griseofulvinu a jiných látek s nízkou rozpustností a vysokou permeabilitou není nutná.

Digoxin

Podání jednorázové dávky 1 mg digoxinu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC digoxinu o 16 %, hodnota $C_{\max}$ se snížila o 31 %. Střední hodnota $t_{\max}$ digoxinu se zpozdila z 1 h na 1,5 h. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky digoxinu.

Lisinopril

Podání jednorázové dávky 20 mg lisinoprilu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC lisinoprilu o 15 %, hodnota $C_{\max}$ se snížila o 27 %. Střední hodnota $t_{\max}$ lisinoprilu se při podávání liraglutidu zpozdila z 6 h na 8 h. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky lisinoprilu.

Perorální antikoncepční přípravky

Po podání jednorázové dávky perorálního antikoncepčního přípravku snížil liraglutid hodnotu $C_{\max}$ ethinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Hodnota $t_{\max}$ se u obou látek při podání liraglutidu zpozdila o 1,5 h. Nedošlo k žádnému klinicky významnému účinku na celkovou expozici ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Předpokládá se proto, že antikoncepční účinek není při současném podávání liraglutidu ovlivněn.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání liraglutidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Liraglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, má být léčba liraglutidem přerušena.

Kojení

Není známo, zda se liraglutid vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že přenos liraglutidu a strukturně blízkých metabolitů do mléka je nízký. Neklinické studie ukázaly snížení neonatálního růstu u kojených potkaních mláďat v souvislosti s podáváním liraglutidu (viz bod 5.3). Vzhledem k chybějícím zkušenostem se liraglutid v období kojení nemá podávat.

Fertilita

S výjimkou lehkého snížení počtu živých implantací neprokázaly studie na zvířatech škodlivé účinky v souvislosti s fertilitou (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Liraglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zejména během prvních 3 měsíců léčby liraglutidem se však mohou vyskytnout závratě. Pokud se závratě objeví, je nezbytná opatrnost při řízení dopravních prostředků nebo obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost liraglutidu byla hodnocena v 5 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických hodnoceních, kterých se účastnilo 5 813 dospělých pacientů s nadváhou nebo obezitou a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Celkově byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby gastrointestinální účinky (67,9 %) (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 4 jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky u dospělých. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Hlášené nežádoucí účinky u dospělých

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie*	Dehydratace		
Psychiatrické poruchy		Insomnie**			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Dysgeuzie			
Srdeční poruchy			Tachykardie		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Zácpa	Sucho v ústech Dyspepsie Gastritida Refluxní choroba jícnu	Pankreatitida*** Zpožděné vyprazdňování žaludku****		Intestinální obstrukce†

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		Bolest horní poloviny břicha Nadýmání Říhání Břišní distenze			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza***	Cholecystitida***		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Kopřivka		Kožní amyloidóza
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní selhání ledvin Porucha funkce ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce Astenie Únava	Malátnost		
Vyšetření		Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina amylázy			

*Hypoglykemie (na základě příznaků hlášených samotnými pacienty a nepotvrzeným měřením hladiny glukózy v krvi) hlášená u pacientů bez onemocnění diabetes mellitus 2. typu léčených liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením. Další informace naleznete v části „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

**Nespavost byla většinou pozorována během prvních 3 měsíců léčby.

*** Viz bod 4.4.

****Z kontrolovaných klinických hodnocení fáze 2, 3a a 3b.

†Nežádoucí účinek z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie u pacientů bez onemocnění diabetes mellitus 2. typu

V klinických hodnoceních u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů bez diabetu mellitu 2. typu léčených liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc další osoby). Příznaky hypoglykemických příhod byly hlášeny u 1,6 % pacientů léčených liraglutidem a u 1,1 % pacientů kterým bylo podáváno placebo. Tyto příhody však nebyly potvrzeny měřením hladiny glukózy v krvi. Většina příhod byla mírná.

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující pomoc další osoby) u 0,7 % pacientů léčených liraglutidem a pouze u pacientů léčených souběžně deriváty sulfonylmočoviny. Rovněž byla u těchto pacientů zdokumentována symptomatická hypoglykemie (u 43,6 % pacientů léčených liraglutidem a u 27,3 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo). U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni deriváty sulfonylmočoviny, hlásilo 15,7 % pacientů

lčených liraglutidem a 7,6 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, zdokumentované symptomatické hypoglykemické příhody (definované jako hladina glukózy v plazmě $\leq 3,9$ mmol/l doprovázená příznaky).

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu lčených inzulinem

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu lčených inzulinem a liraglutidem v dávce 3,0 mg/den v kombinaci s dietou a cvičením a až 2 PAD, byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující pomoc další osoby) u 1,5 % pacientů lčených liraglutidem v dávce 3,0 mg/den. V tomto hodnocení byla hlášena zdokumentovaná symptomatická hypoglykemie (definovaná jako hladina glukózy v plazmě $\leq 3,9$ mmol/l doprovázená příznaky) u 47,2 % pacientů lčených liraglutidem v dávce 3,0 mg/den a u 51,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů souběžně lčených deriváty sulfonylmočoviny, hlásilo 60,9 % pacientů lčených liraglutidem v dávce 3,0 mg/den a 60,0 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo zdokumentované symptomatické hypoglykemické příhody.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Většina epizod gastrointestinálních příhod byla lehká až středně těžká, přechodná a většina z nich nevedla k ukončení léčby. Reakce se obvykle objevily během prvních týdnů léčby a zeslábly během několika dnů nebo týdnů pokračující léčby.

U pacientů ve věku ≥ 65 let se může při léčbě liraglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) se může při léčbě liraglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

Akutní selhání ledvin

U pacientů lčených agonisty receptoru GLP-1 byla hlášena akutní renální selhání. Většina hlášených příhod se objevila u pacientů s nauzeou, zvracením nebo průjmem vedoucím k depleci objemu (viz bod 4.4).

Alergické reakce

Po uvedení liraglutidu na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí s příznaky jako např. hypotenze, palpitace, dušnost a edém. Anafylaktické reakce mohou být potenciálně život ohrožující. Je-li podezření na anafylaktickou reakci, musí být liraglutid vysazen a léčba již nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

Reakce v místě injekce

U pacientů lčených liraglutidem byly hlášeny reakce v místě injekce. Tyto reakce byly obvykle mírné a přechodné a většina z nich v průběhu léčby vymizela.

Tachykardie

V klinických hodnoceních byla u pacientů lčených liraglutidem hlášena tachykardie u 0,6 % pacientů a u 0,1 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Většina příhod byla lehkých nebo středně těžkých. Tyto příhody byly izolované a většina v průběhu léčby liraglutidem odezněla.

Koží amyloidóza

V místě injekce se může objevit koží amyloidóza (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s obezitou bylo 125 pacientů vystaveno liraglutidu po dobu 56 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících s obezitou srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělé populace. Zvracení se vyskytlo s dvojnásobně vyšší frekvencí u dospívajících ve srovnání s dospělými.

Procento pacientů hlásících alespoň jednu epizodu klinicky významné hypoglykemie bylo vyšší u liraglutidu (1,6 %) ve srovnání s placebem (0,8 %). V klinickém hodnocení se nevyskytly žádné závažné hypoglykemické epizody.

V klinickém hodnocení provedeném u dětí ve věku 6 do méně než 12 let s obezitou (klinické hodnocení 4392) bylo 56 pacientů vystaveno liraglutidu po dobu 56 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí s obezitou srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospívající a dospělé populace.

Děti hlásily více gastrointestinálních příhod ve skupině s liraglutidem i placebem ve srovnání s dospívajícími a dospělými, přičemž u dětí byla pozorována dvojnásobně vyšší frekvence zvracení ve srovnání s dospívajícími.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Z klinických hodnocení a použití liraglutidu po uvedení na trh bylo hlášeno předávkování až do dávky 72 mg (24násobek doporučené dávky k úpravě tělesné hmotnosti). Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, těžké zvracení a těžkou hypoglykemií.

V případě předávkování má být zahájena vhodná podpurná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické známky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1). ATC kód: A10BJ02

Mechanismus účinku

Liraglutid je acylovaný analog lidského peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1) s 97% homologií sekvence aminokyselin s endogenním lidským GLP-1. Liraglutid se váže na receptor GLP-1 (GLP-1R) a aktivuje jej.

GLP-1 je fyziologický regulátor chuti k jídlu a příjmu potravy, ale přesný mechanismus účinku není zcela jasný. Ve studiích na zvířatech vedla periferní aplikace liraglutidu k vychytávání ve specifických oblastech mozku zapojených do regulace chuti k jídlu, kde liraglutid prostřednictvím specifické aktivace GLP-1R zvyšoval klíčové signály sytosti a snižoval klíčové signály hladu, čímž docházelo ke snižování tělesné hmotnosti.

Receptory GLP-1 jsou také přítomny v určitých oblastech srdce, cév, imunitního systému a ledvin. Na myších modelech aterosklerózy liraglutid zabraňoval progresi aortálního plaku a redukoval zánětlivou reakci v plaku. Kromě toho měl liraglutid přínosný účinek na lipidy v plazmě. Liraglutid neredukoval velikost plaku u již vzniklých plaků.

Farmakodynamické účinky

Liraglutid snižuje tělesnou hmotnost u člověka především prostřednictvím ztráty tukové hmoty s relativní redukcí viscerálního tuku, která je větší než ztráta podkožního tuku. Liraglutid reguluje chuť k jídlu zvýšením pocitu plnosti a sytosti, zatímco snižuje pocit hladu a potenciální konzumaci jídla, čímž dochází ke snížení příjmu potravy. Liraglutid nezvyšuje v porovnání s placebem výdej energie.

Liraglutid stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu v závislosti na koncentraci glukózy, což vede ke snížení hladiny glukózy na lačno i postprandiálně. Účinek na snížení hladiny glukózy je více patrný u pacientů s prediabetem a diabetem v porovnání s pacienty s normoglykemií. Klinická hodnocení naznačují, že liraglutid zlepšuje a udržuje funkce beta buněk podle modelu HOMA-B a poměru proinzulínu k inzulínu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost liraglutidu pro úpravu tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou byly hodnoceny ve čtyřech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních fáze 3, kterých se účastnilo celkem 5 358 dospělých pacientů.

- **Klinické hodnocení 1 (SCALE Obesity & prediabetes – 1839):** Celkem 3 731 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) s dyslipidemií a/nebo hypertenzí bylo rozděleno dle prediabetického stavu v době screeningu a dle výchozí hodnoty BMI ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Všech 3 731 pacientů bylo randomizováno k 56týdenní léčbě a 2 254 pacientů s prediabetem při screeningu bylo randomizováno ke 160týdenní léčbě. Po obou léčebných periodách následovalo 12týdenní observační návazné období s vysazením léku/placeba. Základem léčby pro všechny pacienty byla změna životního stylu v podobě diety omezující příjem energie a cvičení pod odborným vedením.
V 56týdenní části klinického hodnocení 1 bylo hodnoceno snížení tělesné hmotnosti u všech 3 731 randomizovaných pacientů (2 590 pacientů klinické hodnocení dokončilo).
Ve 160týdenní části klinického hodnocení 1 byla u 2 254 randomizovaných pacientů s prediabetem hodnocena doba do nástupu diabetu 2. typu (1 128 pacientů klinické hodnocení dokončilo).
- **Klinické hodnocení 2 (SCALE Diabetes – 1922):** V 56týdenním klinickém hodnocení bylo posuzováno snížení tělesné hmotnosti u 846 randomizovaných pacientů (628 pacientů klinické hodnocení dokončilo) s obezitou nebo s nadváhou a s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu (HbA_{1c} v rozmezí 7–10 %). Základní léčba na začátku klinického hodnocení byla

bud' samotná dieta a cvičení, metformin, deriváty sulfonfylmočoviny, glitazon jako samostatné přípravky nebo jakákoli jejich kombinace.

- **Klinické hodnocení 3 (SCALE Sleep apnoea – 3970):** V 32týdenní klinickém hodnocení byly posuzovány závažnost spánkové apnoe a snížení tělesné hmotnosti u 359 randomizovaných pacientů (276 pacientů klinické hodnocení dokončilo) s obezitou a se středně těžkou nebo těžkou obstrukční spánkovou apnoí.
- **Klinické hodnocení 4 (SCALE Maintenance – 1923):** V 56týdenní klinickém hodnocení byly posuzovány udržení tělesné hmotnosti a snížení tělesné hmotnosti u 422 randomizovaných pacientů (305 pacientů klinické hodnocení dokončilo) s obezitou nebo s nadváhou a s hypertenzí nebo dyslipidemií po předcházejícím snížení tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ dosaženém nízkokalorickou dietou.

Tělesná hmotnost

Ve všech hodnocených skupinách bylo u pacientů s obezitou/nadváhou dosaženo většího snížení tělesné hmotnosti s liraglutidem v porovnání s placebem. Napříč hodnocenými populacemi dosáhl větší podíl pacientů $\geq 5\%$ a $> 10\%$ snížení tělesné hmotnosti s liraglutidem než s placebem (tabulky 5–7). Ve 160týdenní části klinického hodnocení 1 docházelo ke snížení tělesné hmotnosti zejména během prvního roku a toto snížení přetrvávalo po celou dobu 160 týdnů. V klinickém hodnocení 4 si snížení tělesné hmotnosti dosažené před zahájením léčby udrželo více pacientů s liraglutidem (81,4 %) než s placebem (48,9 %). Konkrétní údaje o snížení tělesné hmotnosti, respondérech, časovém průběhu a kumulativní distribuci změny tělesné hmotnosti (%) pro klinická hodnocení 1–4 jsou uvedeny v tabulkách 5–9 a na obrázcích 1, 2 a 3.

Snížení tělesné hmotnosti po 12 týdnech léčby dávkou 3,0 mg liraglutidu

Časní respondéři byli definováni jako pacienti, kteří po 12 týdnech léčby liraglutidem v léčebné dávce (4 týdny navyšování dávky a 12 týdnů na léčebné dávce) dosáhli $\geq 5\%$ snížení tělesné hmotnosti. V 56týdenní části klinického hodnocení 1 dosáhlo 67,5 % účastníků snížení tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ po 12 týdnech. V klinickém hodnocení 2 dosáhlo 50,4 % účastníků snížení tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ po 12 týdnech. S pokračující léčbou liraglutidem se u 86,2 % těchto časných respondérů předpokládá dosažení snížení tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ a u 51 % se předpokládá dosažení snížení tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ po 1 roce léčby. Predikované průměrné snížení tělesné hmotnosti u časných respondérů, kteří dokončili 1 rok léčby, je 11,2 % jejich výchozí tělesné hmotnosti (9,7 % u mužů a 11,6 % u žen). U pacientů, kteří dosáhli snížení tělesné hmotnosti $< 5\%$ po 12 týdnech na léčebné dávce liraglutidu, bylo procento pacientů nedosahujících snížení tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ po 1 roce 93,4 %.

Kontrola hladiny glukózy v krvi

Léčba liraglutidem významně zlepšila glykemické parametry napříč subpopulacemi s normoglykemií, prediabetem a onemocněním diabetes mellitus 2. typu. V 56týdenní části klinického hodnocení 1 se u pacientů léčených liraglutidem vyvinul diabetes mellitus 2. typu u menšího počtu (0,2 %) v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (1,1 %). U pacientů s prediabetem na začátku léčby se tento stav zvrátil u většího počtu (69,2 %) v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (32,7 %). Ve 160týdenní části klinického hodnocení 1 byl primární cílový parametr účinnosti, tj. podíl pacientů, u nichž došlo k nástupu diabetu mellitu 2. typu, posuzován jako doba do nástupu. Ve 160. týdnů léčby byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován u 3 % pacientů léčených liraglutidem a u 11 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Odhadovaný čas do nástupu diabetu mellitu 2. typu byl u pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg 2,7krát delší (s intervalem spolehlivosti 95% [1,9; 3,9]) a poměr rizik pro riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu byl u liraglutidu 0,2 oproti placebu.

Kardiometabolické rizikové faktory

Léčba liraglutidem významně zlepšila systolický krevní tlak a obvod pasu v porovnání s placebem (tabulka 5, 6 a 7).

Index apnoe-hypopnoe (AHI)

Léčba liraglutidem významně snížila závažnost obstrukční spánkové apnoe vyhodnocené na základě změny z výchozí hodnoty AHI v porovnání s placebem (tabulka 8).

Tabulka 5 Klinické hodnocení 1: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 2437)	Placebo (n = 1225)	Liraglutid vs. placebo		
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 % v 56. týdnu, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o > 10 % v 56. týdnu, % (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolický krevní tlak, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolický krevní tlak, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obvod pasu, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě přeneseného posledního pozorování. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI = interval spolehlivosti. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 6 Klinické hodnocení 1: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů ve 160. týdnu

	Liraglutid (n = 1472)	Placebo (n = 738)	Liraglutid vs. placebo
Tělesná hmotnost			
Výchozí hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
Průměrná změna ve 160. týdnu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Průměrná změna ve 160. týdnu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 % ve 160. týdnu, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)

Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti
o > 10 % ve 160. týdnu, % (95% CI)

24,4

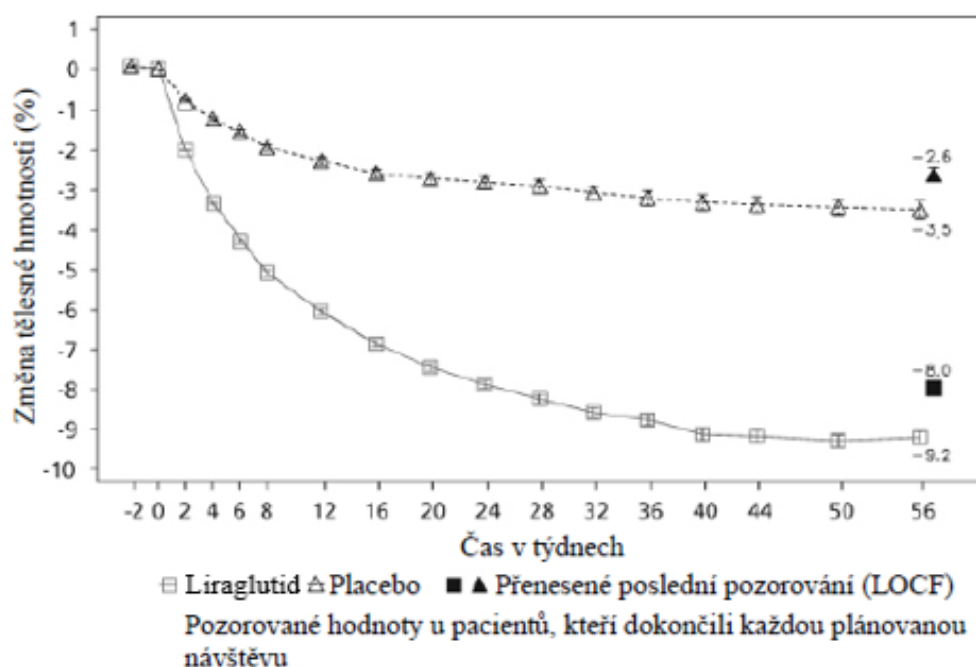
9,5

3,1** (2,3; 4,1)

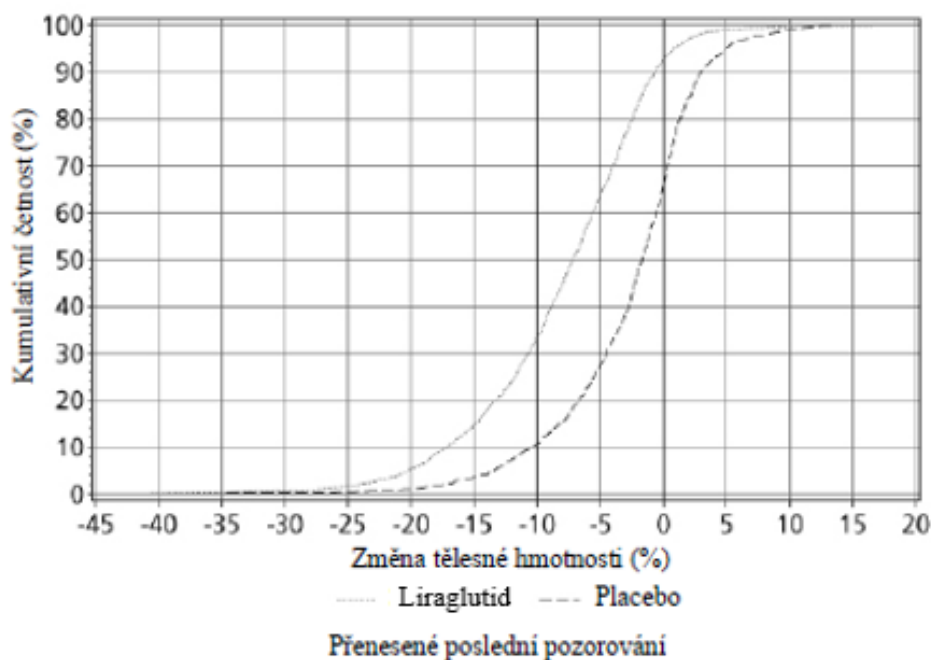
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolický krevní tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obvod pasu, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty ve 160. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty ve 160. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě přeneseného posledního pozorování.

**p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.



Obrázek 1 Změna oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti (%) v čase v klinickém hodnocení 1 (týden 0–56)



Obrázek 2 Kumulativní distribuce změny tělesné hmotnosti (%) po 56 týdnech léčby v klinickém hodnocení 1

Tabulka 7 Klinické hodnocení 2: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 412)		Placebo (n = 211)		Liraglutid vs. placebo
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Procento pacientů s úbytkem o ≥ 5 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Procento pacientů s úbytkem o > 10 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)

Systolický krevní tlak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Obvod pasu, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě přeneseného posledního pozorování.

*p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno.

SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 8 Klinické hodnocení 3: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti a indexu apnoe-hypopnoe ve 32. týdnu

	Liraglutid (n = 180)	Placebo (n = 179)	Liraglutid vs. placebo		
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Průměrná změna ve 32. týdnu, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Průměrná změna ve 32. týdnu, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 % ve 32. týdnu, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o > 10 % ve 32. týdnu, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
Index apnoe-hypopnoe, příhody/hodina	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty ve 32. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty ve 32. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly (95% CI). U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě přeneseného posledního pozorování. *p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 9 Klinické hodnocení 4: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 207)	Placebo (n = 206)	Liraglutid vs. placebo
Výchozí hodnota, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 % v 56. týdnu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)

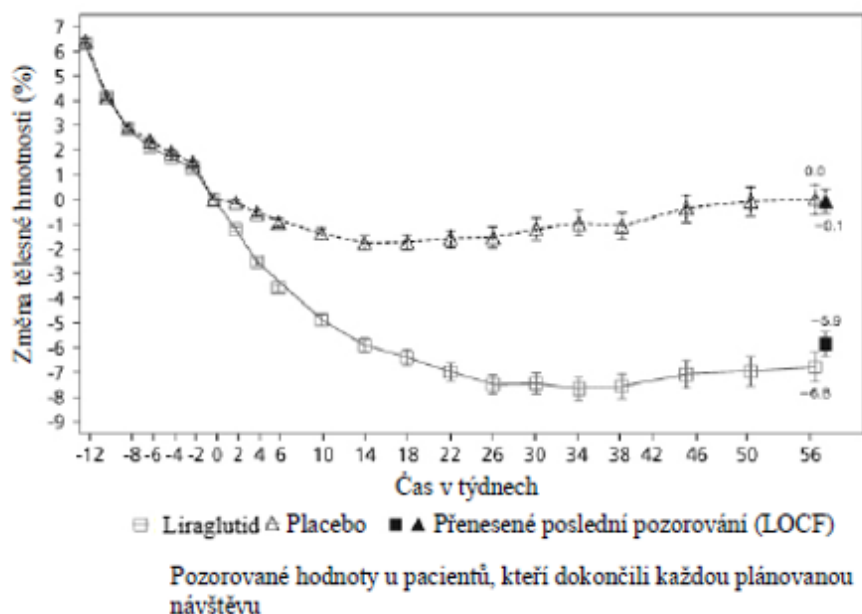
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti o > 10 % v 56. týdnu, % (95% CI)

27,4

6,8

5,1** (2,7; 9,7)

Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě přeneseného posledního pozorování. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka.



Obrázek 3 Změna od randomizace (0. týden) u tělesné hmotnosti (%) v čase v klinickém hodnocení 4

Před 0. týdnem byli pacienti léčeni pouze nízkokalorickou dietou a cvičením. V 0. týdnu byli pacienti randomizováni do skupin užívajících buď liraglutid, nebo placebo.

Imunogenita

V souvislosti s potenciálně imunogenními vlastnostmi proteinových a peptidových léčivých přípravků se mohou u pacientů léčených liraglutidem tvořit protilátky proti liraglutidu. V klinických hodnoceních se u 2,5 % pacientů léčených liraglutidem vytvořily proti této látce protilátky. Tvorba protilátek nebyla spojena se sníženou účinností liraglutidu.

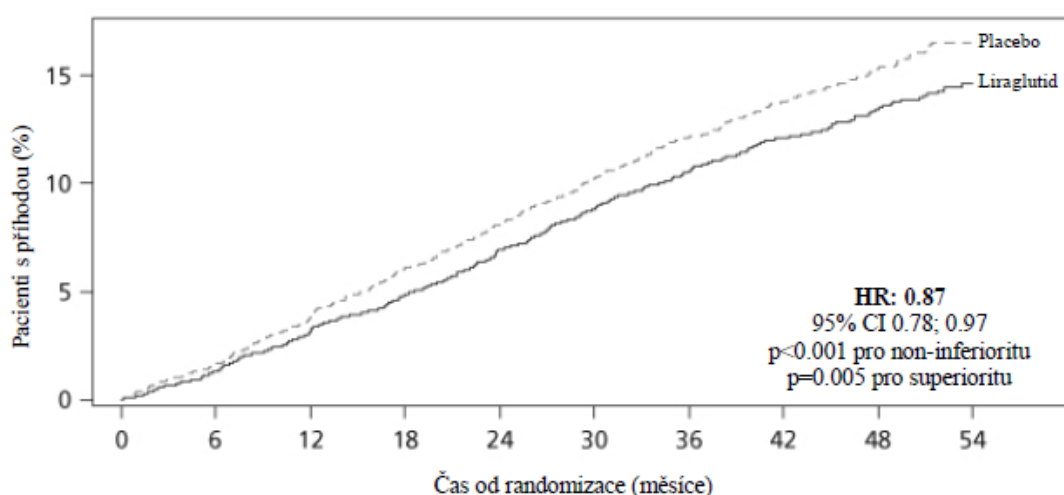
Kardiovaskulární hodnocení

Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (*major adverse cardiovascular events*, MACE) byly posouzeny externí nezávislou skupinou odborníků a definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s liraglutidem došlo k 6 MACE u pacientů léčených liraglutidem a 10 MACE u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Poměr rizik a 95% CI je 0,33 [0,12; 0,90] u liraglutidu oproti placebo. V klinických hodnoceních fáze 3 bylo u liraglutidu pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence o 2,5 tepů za minutu (v rozmezí od 1,6 do 3,6 tepů za minutu napříč klinickými hodnoceními) oproti výchozí hodnotě. Srdeční frekvence dosáhla vrcholu po přibližně 6 týdnech. Dlouhodobý klinický dopad tohoto průměrného zvýšení srdeční frekvence nebyl stanoven. Změna srdeční frekvence byla po vysazení liraglutidu reverzibilní (viz bod 4.4).

Klinické hodnocení LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) zahrnovalo 9 340 pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu. U výrazné většiny z těchto pacientů se projevilo kardiovaskulární onemocnění. Pacienti byli randomizováni do větve léčené liraglutidem s denní dávkou až 1,8 mg (4 668 pacientů) nebo do větve s placebem (4 672), v obou případech jako doplněk ke standardní péči.

Délka expozice byla mezi 3,5 až 5 roky. Průměrný věk byl 64 let a průměrný BMI byl 32,5 kg/m². Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,7 a po třech letech se zlepšila o 1,2 % u pacientů ve větvi s liraglutidem a o 0,8 % ve větvi s placebem. Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu jakékoli závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda.

Liraglutid oproti placebu významně snižoval výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (primární cílové parametry příhod, MACE) (3,41 na 100 pacientoroků u liraglutidu oproti 3,90 na 100 pacientoroků u placeba) se snížením rizika o 13 %, HR 0,87 [0,78; 0,97] [95% CI] (p = 0,005) – viz obrázek 4.



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

FAS: full analysis set (analýza všech pacientů)

Obrázek 4 Kaplanova-Meierova křivka doby do první MACE – FAS populace

Pediatrická populace

Ve dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu ve srovnání s placebem při snižování tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou byl liraglutid po 56 týdnech léčby superiorní vůči placebu v redukci tělesné hmotnosti (hodnoceném jako skóre směrodatné odchylky BMI) (tabulka 10).

Větší podíl pacientů dosáhl $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ snížení BMI u liraglutidu než u placeba, stejně jako většího snížení průměrného BMI a tělesné hmotnosti (tabulka 10). Po 26týdenním návazném období s vysazením přípravku bylo u liraglutidu v porovnání s placebem pozorováno opětovné zvýšení tělesné hmotnosti (tabulka 10).

Tabulka 10 Klinické hodnocení 4180: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti a BMI v 56. týdnu a změna BMI SDS od 56. do 82. týdne

	Liraglutid (n = 125)	Placebo (n = 126)	Liraglutid vs. placebo
BMI SDS			
Výchozí hodnota, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Průměrná změna v 56. týdnu (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. týden, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Průměrná změna od 56. do 82. týdne, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Tělesná hmotnost			
Výchozí hodnota, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Výchozí hodnota, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Podíl pacientů s $\geq 5\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Podíl pacientů s $\geq 10\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Analýza celého souboru. Pro BMI SDS, tělesnou hmotnost a BMI jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. Pro BMI SDS, hodnota v 56. týdnu jsou průměry, změny od 56. do 82. týdne jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 82. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů, kteří ztratili $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ výchozího BMI, jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící pozorování byla imputována z ramene s placebem na základě tzv. „jump to a reference“ vícenásobným ($\times 100$) imputačním přístupem.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka

Na základě snášenlivosti byla 103 pacientům (82,4 %) navýšena a ponechána dávka 3,0 mg, 11 pacientům (8,8 %) byla navýšena a ponechána dávka 2,4 mg, 4 pacientům (3,2 %) byla navýšena a ponechána dávka 1,8 mg, 4 pacientům (3,2 %) byla navýšena a ponechána dávka 1,2 mg a 3 pacientům (2,4 %) byla ponechána dávka 0,6 mg.

Po 56 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné účinky na růst nebo pubertální vývoj.

Byla provedena 16týdenní dvojité zaslepená, 36týdenní otevřená studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost liraglutidu u pediatrických pacientů s Praderovým-Williho syndromem a obezitou. Do studie bylo zařazeno 32 pacientů ve věku 12 až < 18 let (část A) a 24 pacientů ve věku 6 až < 12 let (část B). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání liraglutidu nebo placeba. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg bylo navýšování dávky zahájeno nižší dávkou 0,3 mg namísto 0,6 mg a byla jim navýšována na maximální dávku 2,4 mg.

Odhadovaný léčebný rozdíl v průměrné hodnotě BMI SDS po 16 týdnech (část A: -0,20 vs. -0,13, část B: -0,50 vs. -0,44) a 52 týdnech (část A: -0,31 vs. -0,17, část B: -0,73 vs. -0,67) byl u liraglutidu i u placeba podobný.

V tomto klinickém hodnocení nebyla zaznamenána žádná další bezpečnostní rizika.

V 56týdenním dvojité zaslepeném klinickém hodnocení bylo 82 dětí ve věku 6 až < 12 let s obezitou randomizováno v poměru 2:1 k podávání liraglutidu v dávce 3,0 mg nebo placeba jednou denně. Všem pacientům bylo po celou dobu klinického hodnocení poskytnuto odborné vedení v oblasti zdravé výživy a fyzické aktivity.

Na konci léčby (56. týden) bylo zlepšení BMI při podávání liraglutidu superiorní a klinicky významné ve srovnání s placebem (viz tabulka 11). Kromě toho vyšší podíl pacientů dosáhl při podávání liraglutidu $\geq 5\%$ snížení BMI ve srovnání s placebem (viz tabulka 11).

Tabulka 11 SCALE KIDS 4392: Výsledky v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 56)	Placebo (n = 26)	Liraglutid vs Placebo
BMI			
Výchozí průměrná hodnota BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Průměrná změna od výchozí hodnoty, % (95% CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56; -3,24)
Podíl pacientů s $\geq 5\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, poměr šancí (95% CI)	46,2 %	8,7 %	6,27 (1,36; 28,79)
Tělesná hmotnost			
Výchozí průměrná tělesná hmotnost, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Průměrná změna od výchozí hodnoty, % (95% CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39; -3,34)

BMI: index tělesné hmotnosti, SD: směrodatná odchylka, CI: interval spolehlivosti. Pro BMI a tělesnou hmotnost jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty léčby v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. Pro podíl pacientů, kteří ztratili $\geq 5\%$ výchozího BMI, jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. ANCOVA: Odpovědi v 56. týdnu byly analyzovány pomocí analýzy kovariančního modelu s randomizovanou léčbou, stratifikačními skupinami (pohlaví a Tannerova fáze na počátku studie) a interakcí mezi stratifikačními skupinami jako faktory a výchozím stavem příslušného cílového parametru jako kovariátou. RD-MI: Chybějící pozorování byla vícenásobně ($\times 1\,000$) imputována od účastníků bez ohledu na randomizované léčebné rameno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce liraglutidu po subkutánním podání byla pomalá a dosahovala maximální koncentrace za přibližně 11 hodin po podání. Průměrná koncentrace liraglutidu v ustáleném stavu ($AUC_{\tau/24}$) dosáhla u obézních pacientů (BMI 30–40 kg/m²) po podání 3 mg liraglutidu přibližně 31 nmol/l. Expozice liraglutidu se zvyšovala proporcčně s dávkou. Absolutní biologická dostupnost liraglutidu po subkutánním podání je přibližně 55 %.

Distribuce

Zdánlivý průměrný distribuční objem po subkutánním podání je 20–25 l (u osob s tělesnou hmotností přibližně 100 kg). Liraglutid se značně váže na plazmatické proteiny ($> 98\%$).

Biotransformace

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky liraglutidu značeného [³H] zdravým subjektům byl hlavní složkou v plazmě intaktní liraglutid. Byly zjištěny dva méně významné metabolity v plazmě ($\leq 9\%$ a $\leq 5\%$ celkové expozice plazmatické radioaktivity).

Eliminace

Liraglutid je endogenně metabolizován podobným způsobem jako velké bílkoviny, aniž by byl zjištěn určitý orgán jako hlavní cesta eliminace. Po podání dávky liraglutidu značeného [³H] nebyl intaktní liraglutid zjištěn v moči ani ve stolici. Močí nebo stolicí byla jako metabolity liraglutidu vyloučena pouze menší část podané radioaktivity (6 % a 5 %). Radioaktivita v moči a stolici byla vylučována hlavně během prvních 6–8 dnů a odpovídala třem méně významným metabolitům liraglutidu. Průměrná clearance po subkutánním podání liraglutidu je přibližně 0,9–1,4 l/h s poločasem eliminace přibližně 13 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Podle výsledků dat populační farmakokinetické analýzy u pacientů s nadváhou a obézních pacientů (18 až 82 let) nemá věk žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu. Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování.

Pohlaví

Na základě výsledků populačních farmakokinetických analýz měly ženy o 24 % nižší clearance liraglutidu upravenou podle tělesné hmotnosti v porovnání s muži. Na základě dat o odpovědi na expozici není nutná žádná úprava dávky podle pohlaví.

Etnický původ

Podle výsledků populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala pacienty s nadváhou a obézní pacienty z bělošských, černošských, asijských a hispánských/nehispánských skupin, nemá etnický původ žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Tělesná hmotnost

Expozice liraglutidu se snižuje se vzrůstající výchozí tělesnou hmotností. Denní dávka 3,0 mg liraglutidu poskytovala odpovídající systémové expozice pro tělesnou hmotnost v rozmezí 60–234 kg, což bylo hodnoceno z hlediska odpovědi na expozici v klinických hodnoceních. Expozice liraglutidu nebyla hodnocena u pacientů s tělesnou hmotností > 234 kg.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika liraglutidu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater v hodnocení po jednorázové dávce (0,75 mg). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice liraglutidu snížena o 13–23 % ve srovnání se zdravými pacienty. Expozice byla významně nižší (44 %) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga > 9).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice liraglutidu ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin v hodnocení po jednorázové dávce (0,75 mg) snížena. U pacientů s lehkou (clearance kreatininu

CrCl 50–80 ml/min), středně těžkou (CrCl 30–50 ml/min) a těžkou (CrCl < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin a u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidu snížena o 33 %, 14 %, 27 % a 26 % (v tomto pořadí).

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti liraglutidu v dávce 3,0 mg byly hodnoceny v klinických studiích u dospívajících pacientů ve věku 12 až méně než 18 let s obezitou (134 pacientů, tělesná hmotnost 62–178 kg). Expozice liraglutidu u dospívajících (věk 12 až méně než 18 let) byla podobná jako u dospělých s obezitou.

Farmakokinetické vlastnosti liraglutidu v dávce 3,0 mg byly také hodnoceny v klinických studiích u dětí ve věku 6 až méně než 12 let s obezitou (59 pacientů, tělesná hmotnost 35–114 kg). Expozice liraglutidu u dětí ve věku 6 až méně než 12 let byla vyšší než u dospělých a dospívajících. Po korekci s ohledem na tělesnou hmotnost byla expozice podobná jako u dospělých a dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvouletých studiích kancerogenity na potkanech a myších byly pozorovány nonletální tumory C-buněk štítné žlázy. U potkanů nebyla stanovena NOAEL (*No observed adverse effect level*). Tyto tumory nebyly pozorovány u opic exponovaných po dobu 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým a receptory zprostředkovaným mechanismem specifickým pro GLP-1, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Žádné jiné tumory spojené s podáváním liraglutidu nebyly zjištěny.

Studie na zvířatech neprokázaly přímé škodlivé účinky týkající se fertility až na lehce zvýšenou míru časných úmrtí embryí po nejvyšší dávce. Podávání liraglutidu ve střední fázi březosti vedlo ke snížení tělesné hmotnosti matky a zpomalení růstu plodu s neprůkazným vlivem na žebra u potkanů a kosterní změny u králíků. Růst novorozenců byl u potkanů vystavených působení liraglutidu zpomalen a tento efekt přetrvával u skupiny s vysokou dávkou i po odstavení. Není známo, zda je zpomalení růstu mláďat způsobeno sníženým příjmem mléka v důsledku přímého vlivu GLP-1, nebo sníženou tvorbou mateřského mléka při sníženém kalorickém příjmu.

U juvenilních potkanů způsoboval liraglutid při klinicky významných expozicích opožděné pohlavní dozrávání samců i samic. Tato zpoždění neměla žádný vliv na fertilitu a reprodukční schopnost obou pohlaví ani na schopnost samic udržovat březost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol (E 1520)
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Látky přidávané k přípravku Liraglutid Teva mohou způsobit degradaci liraglutidu. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po prvním použití: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Po prvním použití: Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Pero uchovávejte s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná zásobní vložka (sklo) s pístem (brombutyl) a laminovanou pryžovou vložkou v jednorázovém předplněném vícedávkovém peru vyrobeném z akrylonitrilbutadienstyrenu a polycyklohexylendimethyltereftlátu.

Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k podání dávek 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg.

Velikost balení po 1, 3 nebo 5 předplněných perech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok nesmí být použit v případě, že není čirý a bez viditelných částic.

Přípravek Liraglutid Teva nesmí být použit v případě, že byl zmrazen.

Pero je určené k použití s jehlami o délce do 8 mm a velikosti do 32 G.

Jehly nejsou součástí balení.

Pacient musí být poučen, že má injekční jehlu po každé aplikaci zlikvidovat a pero má uchovávat bez nasazené injekční jehly. Tím se zabrání kontaminaci, infekci a vytékání přípravku. Také se tím zajistí přesnost dávkování.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

08/536/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2026