

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zegluxen 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Synteticky získaný liraglutid je analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený chemickou syntézou.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý, bezbarvý či téměř bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic.

Osmolalita se pohybuje mezi 245 a 275 mosmol/kg; pH = 8,15.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zegluxen je určen k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení

- jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací,
- jako doplněk k dalším antidiabetikům.

Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a hodnocené populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Z důvodu zlepšení gastrointestinální snášenlivosti je počáteční dávka 0,6 mg liraglutidu denně.

Nejméně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky z 1,2 mg na 1,8 mg, proto se po nejméně jednom týdnu může pro další zlepšení kontroly glykemie dávka zvýšit na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují.

V případě, že je liraglutid přidán k terapii deriváty sulfonfylmočoviny nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonfylmočoviny nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie s deriváty sulfonfylmočoviny je možná pouze pro dospělé pacienty.

Monitorování hladiny glukózy v krvi pacientem není pro úpravu dávky liraglutidu nutné.

Monitorování glykemie pacientem je nutné při úpravě dávky derivátu sulfonfylmočoviny a inzulinu, zejména po zahájení léčby liraglutidem a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulinu.

Zvláštní populace

Starší pacienti (věk > 65 let)

Není nutná žádná úprava dávkování vzhledem k věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin a použití liraglutidu u těchto pacientů se proto nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití liraglutidu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Liraglutid nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Přípravek Zegluxen se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikován subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace i doba aplikace injekce mohou být změněny bez úpravy dávkování. Je však vhodnější podávat liraglutid přibližně ve stejnou denní dobu, která je pro pacienta nejvhodnější. Místa vpichu mají být vždy obměňována, aby se snížilo riziko kožních amyloidových depozit v místě vpichu (viz bod 4.8). Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Liraglutid se nemá používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Liraglutid není náhrada inzulínu. U pacientů se závislostí na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

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

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.

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).

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů GLP-1 receptoru 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, nemá být léčba liraglutidem znovu zahájena (viz body 4.8 a 5.1).

Onemocnění štítné žlázy

V klinických hodnoceních byly hlášeny nežádoucí příhody související se štítnou žlázou, například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto má být u těchto pacientů používán s opatrností.

Hypoglykemie

Pacienti, kterým je podáván liraglutid v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem, mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.8). Riziko hypoglykemie je možné zmenšit snížením dávky derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu.

Dehydratace

U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. Pacienty léčené liraglutidem je třeba upozornit na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby depleci tekutin zabránili.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek 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 je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny.

Malé opoždění vyprazdňování žaludku při používání liraglutidu může ovlivnit absorpci souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků. Studie interakcí neprokázaly žádné klinicky významné zpoždění absorpce, a proto není vyžadována úprava dávky. Několik pacientů léčených liraglutidem hlásilo nejméně jednu epizodu těžkého průjmu. Průjem může ovlivnit absorpci souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků.

Warfarin a další kumarinové deriváty

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 kumarinové deriváty doporučuje častější monitorování INR (International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid neměnil celkovou expozici paracetamolu po podání jednorázové dávky 1 000 mg. Hodnota C_{\max} paracetamolu byla snížena o 31 % a medián t_{\max} byl opožděn až o 15 min. Při souběžném podávání paracetamolu není nutná žádná úprava dávky.

Atorvastatin

Liraglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu v klinicky významné míře 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 medián t_{\max} byl opožděn z 1 hod na 3 hod.

Griseofulvin

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinu po podání jednorázové dávky 500 mg griseofulvinu. Hodnota C_{\max} griseofulvinu byla zvýšena o 37 %, zatímco ke změně mediánu 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} byla snížena o 31 %. Medián t_{\max} digoxinu byl opožděn z 1 hod na 1,5 hod. 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} byla snížena o 27 %. Medián t_{\max} lisinoprilu byl při podávání liraglutidu opožděn z 6 hod na 8 hod. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky lisinoprilu.

Perorální antikoncepční přípravky

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

Inzulin

Při podání jednorázové dávky inzulin-detemiru 0,5 j./kg s liraglutidem v dávce 1,8 mg pacientům s diabetem 2. typu nebyly v rovnovážném stavu pozorovány žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce mezi liraglutidem a inzulin-detemirem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání liraglutidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Liraglutid nemá být během těhotenství podáván, místo něj se doporučuje používání inzulinu. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, musí být léčba liraglutidem přerušena.

Kojení

Není známo, zda dochází k exkreci liraglutidu 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 spojená s léčbou (viz bod 5.3). Vzhledem k chybějícím zkušenostem nemá být liraglutid používán během kojení.

Fertilita

S výjimkou lehkého snížení počtu živých nidovaných vajíček neprokázaly studie na zvířatech škodlivé účinky v souvislosti s fertilitou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Liraglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby provedli opatření k předjetí hypoglykemie během řízení a obsluhy strojů, zvláště pokud je liraglutid používán v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pěti velkých dlouhodobých klinických hodnoceních fáze 3a se více než 2 500 dospělých pacientů léčilo samotným liraglutidem nebo v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylmočoviny (s metforminem nebo bez metforminu) nebo metforminem s rosiglitazonem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických hodnoceních byly gastrointestinální poruchy: nauzea a průjem byly velmi časté, zatímco zvracení, zácpa, bolest břicha a dyspepsie byly časté. Na počátku léčby se mohou tyto gastrointestinální nežádoucí účinky vyskytovat častěji. Tyto reakce obvykle po několika dnech či týdnech trvalé léčby zeslábnou. Bolesti hlavy a nazofaryngitida byly také časté. Častá byla dále hypoglykemie a pokud byl liraglutid používán v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny, byla hypoglykemie velmi častá. Závažná hypoglykemie byla pozorována hlavně při kombinované léčbě s deriváty sulfonylmočoviny.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené během dlouhodobých kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3a, klinického hodnocení LEADER (dlouhodobé klinické hodnocení výsledků léčby z kardiovaskulárního hlediska) a ze spontánních (postmarketingových) hlášení. Frekvence výskytu všech příhod byly vypočteny na základě jejich incidence v klinických hodnocení fáze 3a. 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 ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky z dlouhodobých, kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3a, z dlouhodobého klinického hodnocení výsledků léčby z kardiovaskulárního hlediska (LEADER) a ze spontánních (postmarketingových) hlášení

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		nazofaryngitida bronchitida				
Poruchy imunitního systému				anafylaktické reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie anorexie snížená chuť k jídlu	dehydratace			

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému		bolest hlavy závrať	dysgeuzie			
Srdeční poruchy		zvýšená srdeční frekvence				
Gastrointestinální poruchy	nauzea průjem	zvracení dyspepsie bolest břicha v epigastriu zácpa gastritida nadýmání distenze břicha gastroezofageální refluxní choroba břišní diskomfort bolest zubů	zpožděné vyprazdňování žaludku	intestinální obstrukce	pankreatitida (včetně nekrotizující pankreatitidy)	
Poruchy jater a žlučových cest			cholelitiáza cholecystitida			
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	kopřivka svědění			kožní amyloidóza
Poruchy ledvin a močových cest			porucha funkce ledvin akutní selhání ledvin			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava reakce v místě vpichu	malátnost			
Vyšetření		zvýšené hladiny lipázy* zvýšené hladiny amylázy*				

* Pouze z kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3b a 4, kde byly měřeny.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních s liraglutidem v monoterapii byl výskyt hypoglykemií při léčbě liraglutidem nižší než výskyt hlášený u pacientů léčených aktivním komparátorem (glimepiridem). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace.

Hypoglykemie

Většina potvrzených příhod hypoglykemie v klinických hodnoceních byla nezávažná. V klinickém hodnocení liraglutidu použitého v monoterapii nebyly pozorovány žádné závažné příhody hypoglykemie. Závažná hypoglykemie se může vyskytnout méně často a byla pozorována hlavně tehdy, když byl liraglutid kombinován s deriváty sulfonfylmočoviny (0,02 příhod/pacientorok). Bylo pozorováno velmi málo epizod (0,001 příhod/pacientorok) při podávání liraglutidu v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky, než jsou deriváty sulfonfylmočoviny. Riziko hypoglykemie při kombinované léčbě bazálním inzulinem a liraglutidem je nízké (1,0 příhoda na pacientorok, viz bod 5.1). V klinickém hodnocení LEADER byly závažné příhody hypoglykemie u liraglutidu hlášeny oproti placebo s nižší četností výskytu (1,0 versus 1,5 příhody na 100 pacientoroků; odhadovaný rate ratio 0,69 [0,51 až 0,93]) (viz bod 5.1). U pacientů léčených premixovaným inzulinem na počátku a po dobu nejméně 26 následujících týdnů byl výskyt závažných hypoglykemií jak pro liraglutid, tak pro placebo 2,2 příhody na 100 pacientoroků.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Při kombinaci liraglutidu s metforminem udávalo 20,7 % pacientů nejméně jednu epizodu nauzey

a 12,6 % pacientů udávalo nejméně jednu epizodu průjmu. Při kombinaci liraglutidu s deriváty sulfonfylmočoviny udávalo 9,1 % pacientů nejméně jednu epizodu nauzey a 7,9 % pacientů udávalo nejméně jednu epizodu průjmu. Většina epizod byly lehké až středně závažné epizody a docházelo k nim v závislosti na dávce. S pokračující léčbou se frekvence a závažnost snižovala u většiny pacientů, kteří v počátku trpěli nauzeou.

U pacientů ve věku > 70 let se může při léčbě liraglutidem projevit více gastrointestinálních účinků. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–90 ml/min, respektive 30–59 ml/min) se může při léčbě liraglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

Cholelitiáza a cholecystitida

Během dlouhodobých kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3a s liraglutidem bylo hlášeno několik případů cholelitiázy (0,4 %) a cholecystitidy (0,1 %). V klinickém hodnocení LEADER byla četnost výskytu cholelitiázy 1,5 % a četnost cholecystitidy 1,1 % pro liraglutid a 1,1 % a 0,7 % pro placebo (viz bod 5.1).

Kožní amyloidóza

V místě vpichu se může objevit kožní amyloidóza (viz bod 4.2).

Vysazení

Četnost vysazení z důvodu nežádoucích účinků byla v dlouhodobých, kontrolovaných klinických hodnoceních (26 týdnů nebo delších) 7,8 % u pacientů léčených liraglutidem a 3,4 % u pacientů léčených komparátorem. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k vysazení u pacientů léčených liraglutidem, byla nauzea (2,8 % pacientů) a zvracení (1,5 %).

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu byly během dlouhodobých, kontrolovaných klinických hodnocení (26 týdnů nebo delších) hlášeny přibližně u 2 % pacientů léčených liraglutidem. Tyto reakce byly obvykle lehké.

Pankreatitida

Během dlouhodobých, kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3 s liraglutidem bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku na trh. V klinickém hodnocení LEADER byla četnost výskytu akutní pankreatitidy potvrzená odborným posouzením 0,4 % pro liraglutid a 0,5 % pro placebo (viz body 4.4 a 5.1).

Alergické reakce

Alergické reakce včetně kopřivky, vyrážky a svědění byly hlášeny po uvedení liraglutidu na trh. Po uvedení liraglutidu na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí s dalšími příznaky jako hypotenze, palpitace, dušnost a edém. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s liraglutidem bylo hlášeno několik případů (0,05 %) angioedému.

Pediatrická populace

Celkově byla četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících a dětí ve věku od 10 let srovnatelná s těmi pozorovanými u dospělé populace. Míra potvrzených hypoglykemických příhod byla vyšší u liraglutidu (0,58 příhod/pacientorok) v porovnání s placebem (0,29 příhod/pacientorok). U pacientů léčených inzulínem před potvrzenou hypoglykemickou příhodou byl tento poměr vyšší u liraglutidu (1,82 příhod/pacientorok) v porovnání s placebem (0,91 příhod/pacientorok). Ve skupině léčené liraglutidem se nevyskytly žádné závažné hypoglykemické příhody.

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 po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykemií.

V případě předávkování má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována glykémie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1).
ATC kód: A10BJ02

Mechanismus účinku

Liraglutid je analog GLP-1 s 97% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který se váže na receptor GLP-1 a aktivuje jej. Receptor GLP-1 je vazebným místem přirozeného GLP-1, endogenního inkretinového hormonu, který potencuje sekreci inzulínu závislou na glukóze pankreatickými beta buňkami. Na rozdíl od přirozeného GLP-1 má liraglutid u lidí farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný pro podávání jednou denně. Po subkutánním podání je protrahovaný profil účinku založen na třech mechanismech: na shlukování, které má za následek pomalou absorpci, na vazbě na albumin a na vyšší enzymatické stabilitě vůči enzymům dipeptidylpeptidáze-4 (DPP-4) a neutrální endopeptidáze (NEP), což vede k delšímu plasmatickému poločasu.

Účinek liraglutidu je zprostředkován specifickou interakcí s receptory GLP-1 vedoucí ke zvýšení cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Liraglutid stimuluje sekreci inzulínu v závislosti na koncentraci glukózy. Současně liraglutid snižuje nepřiměřeně vysokou sekreci glukagonu, rovněž v závislosti na koncentraci glukózy. Když je tedy koncentrace glukózy v krvi vysoká, je stimulována sekrece inzulínu a sekrece glukagonu je inhibována. A naopak, při hypoglykémii liraglutid snižuje sekreci inzulínu a nesnižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování koncentrace glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpomalení vyprazdňování žaludku. Liraglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku mechanismem, který zahrnuje snížení hladu a snížení příjmu energie, 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 receptoru GLP-1 (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

Účinek liraglutidu trvá 24 hodin a zlepšuje u pacientů s diabetem 2. typu kontrolu glykémie snížením

hladiny glukózy v krvi nalačno i postprandiálně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zlepšení glykemické kontroly je nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu.

K vyhodnocení účinku liraglutidu na kontrolu glykemie bylo provedeno pět dvojitě zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3a u dospělých (tabulka 2). Léčba liraglutidem vedla v porovnání s placebem ke klinicky i statisticky významnému zlepšení glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}), koncentraci plasmatické glukózy nalačno i postprandiálně.

Tato klinická hodnocení byla provedena u 3 978 pacientů s diabetem mellitem 2. typu (2 501 pacient byl léčen liraglutidem), 53,7 % tvořili muži a 46,3 % tvořily ženy, 797 pacientů (508 léčených liraglutidem) bylo ve věku ≥ 65 let a 113 pacientů (66 léčených liraglutidem) bylo ve věku ≥ 75 let.

Byly provedeny dodatečné studie s liraglutidem, zahrnující 1 901 pacienta ve čtyřech nezaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnocení (464, 658, 323 a 177 pacientů na klinické hodnocení), a jedno dvojitě zaslepené, randomizované kontrolované klinické hodnocení s pacienty s diabetem mellitem 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (279 pacientů).

• Kontrola glykemie

Monoterapie

U pacientů dříve léčených buď dietou a cvičením nebo monoterapií perorálními antidiabetiky (PAD) (při nejvýše poloviční maximální dávce) vedla monoterapie liraglutidem po dobu 52 týdnů v porovnání s glimepiridem v dávce 8 mg ke statisticky významnému a dlouhodobému snížení HbA_{1c} (-0,84 % pro dávku 1,2 mg a -1,14 % pro dávku 1,8 mg oproti -0,51 % pro komparátor) (tabulka 2).

Kombinace s perorálními antidiabetiky

Liraglutid v kombinované terapii s metforminem, glimepiridem nebo metforminem a rosiglitazonem nebo SGLT2i ± metformin, trvající 26 týdnů, vedl ke statisticky významnému a trvalému snížení HbA_{1c} ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (tabulka 2).

Tabulka 2 Klinická hodnocení fáze 3 s liraglutidem v monoterapii (52 týdnů) a v kombinaci s perorálními antidiabetiky (26 týdnů)

	N	Průměrná výchozí hodnota HbA _{1c} (%)	Průměrná změna HbA _{1c} oproti výchozí hodnotě (%)	Pacienti (%), kteří dosáhli HbA _{1c} < 7 %	Průměrná výchozí hodnota hmotnosti (kg)	Průměrná změna hmotnosti proti výchozí hodnotě (kg)
<i>Monoterapie</i>						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ ; 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ ; 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/den	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Přidání k metforminu (2 000 mg/den)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ ; 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ ; 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ ; 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/den	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Přidání ke glimepiridu (4 mg/den)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ ; 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ ; 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ ; 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/den	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
<i>Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + rosiglitazonu (4 mg dvakrát denně)</i>						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48**	57,5 ¹	95,3	-1,02**
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48**	53,7 ¹	94,9	-2,02**
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60

Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + glimepiridu (4 mg/den)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Inzulin-glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Přidání k SGLT2i ± metformin (≥ 1 500 mg/den)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Superiorita ($p < 0,01$) vs. aktivní komparátor; **Superiorita ($p < 0,0001$) vs. aktivní komparátor; ***Superiorita ($p < 0,001$) vs. aktivní komparátor, †Non-inferiorita ($p < 0,0001$) vs. aktivní komparátor

¹všichni pacienti; ²předchozí monoterapie PAD; ³pacienti dříve léčení dietou

⁵Liraglutid přidán k SGLT2i byl hodnocen ve všech schválených dávkách SGLT2i

⁴dávkování inzulin-glarginu bylo nezaslepené a bylo prováděno podle pokynu pro titraci dávky inzulin-glarginu. Titraci dávky inzulin-glarginu prováděli pacienti po poučení zkoušejícím:

Pokyn na úpravu dávky inzulinu glargin

Hodnota FPG změřená pacientem	Zvýšení dávky inzulin-glarginu (IU)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) cílová hodnota	Žádná úprava
> 5,5 a < 6,7 mmol/l (> 100 a < 120 mg/dl)	0–2 IU ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^aPodle individualizovaného doporučení zkoušejícího při předchozí návštěvě například v závislosti na výskytu hypoglykemie

Kombinace s inzulinem

V klinickém hodnocení trvajícím 104 týdnů dosáhlo 57 % pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených inzulin-degludekem v kombinaci s metforminem cílových hodnot HbA_{1c} < 7,0 %. Zbývající pacienti pokračovali ve 26týdenním, nezaslepeném klinickém hodnocení a byli randomizováni do ramene s přidáním liraglutidu nebo do ramene s přidáním jednorázové dávky inzulin-aspartu (k hlavnímu jídlu). V rameni inzulin-degludek + liraglutid byla dávka inzulinu snížena o 20 %, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykemie. Přidání liraglutidu mělo za následek statisticky významně větší snížení HbA_{1c} (-0,73 % u liraglutidu v porovnání s -0,40% u komparátoru) a tělesné hmotnosti (-3,03 oproti 0,72 kg). Výskyt hypoglykemických příhod (na pacientorok expozice) byl statisticky významně nižší po přidání liraglutidu ve srovnání s přidáním jedné dávky inzulin-aspartu (1,0 oproti 8,15; poměr: 0,13; 95% CI: 0,08 až 0,21).

V 52týdenním klinickém hodnocení u pacientů, kteří nedosáhli cílových hodnot glykemie léčbou samotnými liraglutidem a metforminem, mělo přidání inzulin-detemiru k liraglutidu (v dávce 1,8 mg) a metforminu za následek snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě o 0,54 % ve srovnání s 0,20 % u kontrolní skupiny léčené liraglutidem v dávce 1,8 mg a metforminem. Úbytek tělesné hmotnosti zůstal zachován. Došlo k malému nárůstu ve výskytu lehkých hypoglykemických příhod (0,23 oproti 0,03 příhod na pacientoroky).

V klinickém hodnocení LEADER bylo 873 pacientů léčeno premixovaným inzulinem (s PAD nebo bez nich) na počátku a nejméně po dobu 26 následujících týdnů. Průměrný HbA_{1c} na počátku byl 8,7 % pro liraglutid i placebo. Ve 26. týdně byla odhadovaná průměrná změna HbA_{1c} -1,4 % pro liraglutid a -0,5 % pro placebo s odhadovaným léčebným rozdílem -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Bezpečnostní profil liraglutidu v kombinaci s premixovaným inzulinem byl celkově srovnatelný s bezpečnostním profilem placeba v kombinaci s premixovaným inzulinem (viz bod 4.8).

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Ve dvojité zaslepeném klinickém hodnocení srovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu oproti placebu (liraglutid podáván v dávce 1,8 mg jako přídatná léčba k inzulinu a/nebo PAD) u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a se středně těžkou poruchou funkce ledvin byl liraglutid superiority ve srovnání s podáváním placeba ve snížení HbA_{1c} v 26. týdnu (-1,05 % oproti -0,38 %). Ve srovnání s placebem dosáhl při léčbě liraglutidem signifikantně vyšší počet pacientů HbA_{1c} pod 7 % (52,8 % oproti 19,5 %). V obou skupinách bylo pozorováno snížení tělesné hmotnosti: -2,4 kg u liraglutidu oproti -1,09 kg u placeba. V obou skupinách bylo srovnatelné riziko hypoglykemických příhod. Bezpečnostní profil liraglutidu byl obecně podobný jako v ostatních klinických hodnoceních s liraglutidem.

- Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení HbA_{1c}

Léčba samotným liraglutidem u statisticky významně vyššího podílu pacientů vedla k dosažení HbA_{1c} ≤ 6,5 % v 52. týdnu v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni glimepiridem (37,6 % pro 1,8 mg a 28,0 % pro 1,2 mg oproti 16,2 % pro komparátor).

Léčba liraglutidem v kombinaci s metforminem, glimepiridem, metforminem a rosiglitazonem nebo SGLT2i ± metformin vedla ke statisticky významně vyššímu podílu pacientů, u nichž bylo dosaženo HbA_{1c} ≤ 6,5 % během 26 týdnů, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali tyto léky samotné.

- Plasmatická hladina glukózy nalačno

Léčba samotným liraglutidem a v kombinaci s jedním či dvěma perorálními antidiabetiky vedla ke snížení plasmatické hladiny glukózy nalačno o 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Toto snížení bylo pozorováno v prvních dvou týdnech léčby.

- Postprandiální glykemie

Liraglutid snižoval postprandiální glykémii po všech třech denních jídlech o 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Funkce beta buněk

Klinická hodnocení s liraglutidem ukazují zlepšenou funkci beta buněk na základě stanovení, jako je hodnocení modelu homeostázy pro beta buňky (HOMA-B) a poměru proinzulinu k inzulinu. Bylo prokázáno zlepšení první a druhé fáze sekrece inzulinu po 52 týdnech léčby liraglutidem na podskupině pacientů s diabetem 2. typu (n = 29).

- Tělesná hmotnost

Léčba liraglutidem v kombinaci s metforminem, metforminem a glimepiridem, metforminem a rosiglitazonem nebo SGLT2i s metforminem nebo bez něj byla spojena s trvalým snížením tělesné hmotnosti v rozsahu 0,86 kg až 2,62 kg v porovnání s placebem.

Významnější snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno se zvyšujícím se indexem tělesné hmotnosti (BMI) na počátku.

- Krevní tlak a tepová frekvence

Po dobu trvání klinických hodnocení fáze 3a snižoval liraglutid systolický krevní tlak v průměru o 2,3 až 6,7 mmHg oproti výchozí hodnotě a ve srovnání s aktivním komparátorem byl pokles 1,9 až 4,5 mmHg. V dlouhodobých klinických hodnoceních včetně hodnocení LEADER byl u liraglutidu pozorován průměrný nárůst tepové frekvence oproti výchozí hodnotě o 2 až 3 úderů za minutu.

- Hodnocení stavu mikrovaskulatury

Výsledky léčby v klinickém hodnocení LEADER zahrnovaly mikrovaskulární příhody v podobě nefropatie a retinopatie. V analýze doby do prvního výskytu mikrovaskulární příhody pro liraglutid versus placebo byla hodnota HR 0,84 [0,73; 0,97]. Pro dobu do prvního výskytu příhody nefropatie byla hodnota HR pro liraglutid versus placebo 0,78 [0,67; 0,92] a 1,15 [0,87; 1,52] pro dobu do výskytu první příhody retinopatie.

- Imunogenicitá

V souvislosti s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících bílkoviny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených liraglutidem tvořit protilátky proti liraglutidu. V průměru se protilátky vytvořily u 8,6 % pacientů. Tvorba protilátek nebyla spojena se sníženou účinností liraglutidu.

Pediatrická populace

Ve dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávající účinnost a bezpečnost 1,8 mg liraglutidu s placebem jako přídatná léčba k metforminu ± inzulinu u dospívajících a dětí ve věku od 10 let s diabetem 2. typu, byl liraglutid superiorní v porovnání s placebem při snižování HbA_{1c} po 26 týdnech

(-1,06, [-1,65; 0,46]). Léčebný rozdíl v HbA_{1c} byl 1,3 % po dalších 26 týdnech nezaslepené extenze, což potvrdilo trvalou kontrolu glykemie liraglutidem.

Profil účinnosti a bezpečnosti liraglutidu byl srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělé populace léčené liraglutidem. Na základě adekvátní kontroly glykemie nebo snášenlivosti zůstalo 30 % subjektů v klinickém hodnocení na dávce 0,6 mg, 17 % se zvýšilo na dávku 1,2 mg a 53 % se zvýšilo na dávku 1,8 mg.

Další klinické údaje

V nezaslepeném klinickém hodnocení, prováděném u pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou metforminem (průměrná hodnota HbA_{1c} 8,5 %), které srovnávalo účinnost a bezpečnost liraglutidu (v dávce 1,2 mg a 1,8 mg) a sitagliptinu (DPP-4 inhibitoru, v dávce 100 mg), byla léčba liraglutidem v obou dávkovacích po 26 týdnech statisticky superiorní v porovnání s léčbou sitagliptinem co se týče snížení HbA_{1c} (-1,24 % resp. -1,50 % vs. -0,90 %, $p < 0,0001$). Pacienti léčení liraglutidem dosáhli významného úbytku tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty léčenými sitagliptinem (-2,9 kg a -3,4 kg vs. -1,0 kg, $p \leq 0,0001$). Přechodnou nauzeou pocítoval větší podíl pacientů léčených liraglutidem ve srovnání s pacienty léčenými sitagliptinem (20,8 % a 27,1 % u liraglutidu vs. 4,6 % u sitagliptinu). Redukce HbA_{1c} a lepší výsledky oproti sitagliptinu pozorované po 26 týdnech léčby liraglutidem (v dávce 1,2 mg a 1,8 mg) přetrvávaly i po 52 týdnech léčby (-1,29 % a -1,51 % vs. -0,88 %, $p \leq 0,0001$). Převedení pacientů ze sitagliptinu na liraglutid po 52 týdnech léčby vedlo k dalšímu a statisticky významnému snížení HbA_{1c} (-0,24 % a -0,45 %, 95% CI: -0,41 až -0,07 a -0,67 až -0,23) v 78. týdnu. Formální kontrolní skupina však nebyla k dispozici.

V nezaslepeném klinickém hodnocení prováděném u pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou metforminem a/nebo deriváty sulfonfylmočoviny (průměrná hodnota HbA_{1c} 8,3 %), které srovnávalo účinnost a bezpečnost liraglutidu v dávce 1,8 mg jednou denně a exenatidu v dávce 10 µg dvakrát denně, byla léčba liraglutidem po 26 týdnech statisticky superiorní v porovnání s léčbou exenatidem v rámci snížení HbA_{1c} (-1,12 % vs. -0,79 %, odhadovaný léčebný rozdíl: -0,33; 95% CI: -0,47 až -0,18). U významně vyššího počtu pacientů bylo dosaženo při užívání liraglutidu HbA_{1c} pod 7 % ve srovnání s exenatidem (54,2 % vs. 43,4 %, $p = 0,0015$). Při léčbě oběma přípravky bylo dosaženo průměrného úbytku tělesné hmotnosti přibližně 3 kg. Převedení pacientů z exenatidu na liraglutid po 26 týdnech léčby vedlo k dalšímu a statisticky významnému snížení HbA_{1c} (-0,32 %, 95% CI: -0,41 až -0,24) ve 40. týdnu. Formální kontrolní skupina však nebyla k dispozici. Během 26 týdnů léčby došlo u 235 pacientů užívajících liraglutid k 12 závažným nežádoucím příhodám (5,1 %), zatímco u 232 pacientů užívajících exenatid to bylo 6 závažných nežádoucích příhod (2,6 %). Ve vztahu ke třídám orgánových systémů nebyly údaje o nežádoucích příhodách konzistentní.

V nezaslepeném klinickém hodnocení srovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu v dávce 1,8 mg s lixisenatidem v dávce 20 µg u 404 pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou metforminem (průměrná hodnota HbA_{1c} 8,4 %) prokázal liraglutid superioritu k lixisenatidu snížením HbA_{1c} po 26 týdnech léčby (-1,83 % vs. -1,21 %, $p < 0,0001$). U významně vyššího počtu pacientů bylo dosaženo hodnoty HbA_{1c} pod 7 % při léčbě liraglutidem v porovnání s lixisenatidem (74,2 % vs. 45,5 %, $p < 0,0001$) a také cílové hodnoty HbA_{1c} $\leq 6,5$ % (54,6 % vs. 26,2 %, $p < 0,0001$). Snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno v obou ramenech (-4,3 kg u liraglutidu a -3,7 kg u lixisenatidu). Gastrointestinální nežádoucí příhody byly hlášeny častěji při léčbě liraglutidem (43,6 % vs. 37,1 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce liraglutidu po subkutánním podání je pomalá a dosahuje maximální koncentrace za 8–12 hodin po podání dávky. Odhadovaná maximální koncentrace liraglutidu byla 9,4 nmol/l (průměrná tělesná hmotnost přibližně 73 kg) u subkutánní jednorázové dávky liraglutidu 0,6 mg. Po dávce 1,8 mg liraglutidu dosáhla průměrná koncentrace liraglutidu v ustáleném stavu ($AUC_{\tau/24}$) přibližně 34 nmol/l (průměrná tělesná hmotnost přibližně 76 kg). Expozice liraglutidu se snižuje s rostoucí tělesnou hmotností. Expozice liraglutidu se zvyšovala úměrně dávce. Variační koeficient v rámci subjektu pro AUC liraglutidu byl po podání jednorázové dávky 11 %.

Absolutní biologická dostupnost liraglutidu po subkutánním podání je přibližně 55 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po subkutánním podání je 11–17 l. Střední distribuční objem po intravenózním podání liraglutidu je 0,07 l/kg. Liraglutid se značně váže na plasmatické proteiny (> 98 %).

Biotransformace

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky radioaktivně značeného [³H]-liraglutidu zdravým subjektům byl hlavní složkou v plasmě intaktní liraglutid. Byly zjištěny dva méně významné metabolity v plasmě ($\leq 9\%$ a $\leq 5\%$ celkové expozice plasmatické radioaktivity). Liraglutid je metabolizován podobným způsobem jako velké bílkoviny, aniž by byl zjištěn určitý orgán jako hlavní cesta eliminace.

Eliminace

Po podání dávky [³H]-liraglutidu nebyl intaktní liraglutid zjištěn v moči ani ve stolici. Pouze menší část podané radioaktivity byla vyloučena jako metabolity liraglutidu močí nebo stolicí (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 jednorázové dávky liraglutidu je přibližně 1,2 l/h s poločasem eliminace přibližně 13 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podle výsledků farmakokinetické studie na zdravých subjektech a analýzy populačních farmakokinetických dat u pacientů (18 až 80 let) nemá věk žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Pohlaví

Podle výsledků populační analýzy farmakokinetických dat u pacientů mužského a ženského pohlaví a farmakokinetické studie na zdravých subjektech nemá pohlaví žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Etnický původ

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

Obezita

Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že index tělesné hmotnosti (BMI) nemá významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika liraglutidu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater v klinickém hodnocení s jednorázovou dávkou. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice liraglutidu snížena ve srovnání se zdravými subjekty o 13–23 %. Expozice byla významně nižší (44 %) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre > 9).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice liraglutidu v porovnání s jedinci s normální funkcí ledvin 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 terminálního selhání ledvin vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidu snížena o 33 %, 14 %, 27 % a 26 %.

Podobně ve 26týdenním klinickém hodnocení u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30–59 ml/min, viz bod 5.1) byla expozice liraglutidu o 26 % nižší v porovnání se samostatným klinickým hodnocením, v níž byli zahrnuti pacienti s diabetem mellitem 2. typu s normální funkcí ledvin či s lehkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti byly hodnoceny v klinických hodnoceních u pediatrické populace s diabetem 2. typu ve věku od 10 let. Expozice liraglutidu u dospívajících a dětí byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u dospělé populace.

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 karcinogenicity na potkanech a myších byly pozorovány neletální tumory C-buněk štítné žlázy. U potkanů nebyl pozorován NOAEL (No observed adverse effect level). Tyto tumory nebyly pozorovány u opic léčených po 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny jiným než genotoxickým 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 léčbou nebyly zjištěny.

Studie na zvířatech neprokázaly přímý škodlivý vliv týkající se fertility, ale lehce zvýšenou míru časných úmrtí embryí po nejvyšší dávce. Podávání liraglutidu ve střední fázi těhotenství 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 během expozice liraglutidu snížen a efekt přetrvával u skupiny s vysokou dávkou i po odstavení. Není známo, zda je redukován růst mláďat způsoben sníženým příjmem mléka v důsledku přímého vlivu GLP-1, nebo sníženou tvorbou mateřského mléka při sníženém kalorickém příjmu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu (E331)

Propylenglykol (E1520)

Fenol

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Látky přidávané k přípravku Zegluxen 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

2 roky

Po prvním použití: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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.

Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá, bezbarvá zásobní vložka (sklo třídy I) s brombutylovým pístovým uzávěrem a kulatým hliníkovým těsněním, vložená v jednorázovém vícedávkovém předplněném peru s polypropylenovým uzávěrem.

Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a může uvolnit dávku 0,6 mg, 1,2 mg nebo 1,8 mg.

Velikost balení: 1, 2, 3, 5 předplněných per, nebo vícečetné balení obsahující 2 balení s 5 předplněnými pery (10 předplněných per).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Zegluxen nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý. Přípravek Zegluxen nesmí být použit v případě, že byl zmražen.

Přípravek Zegluxen může být podáván jehlami o délce do 8 mm a o průměru do 32G. Pero je navrženo k použití s jednorázovými jehlami BD Ultra-Fine nebo NovoFine.

Jehly nejsou součástí balení.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg.č.: 18/520/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2025