

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sudaclin 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 v 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok; pH mezi 8,0 a 8,3; osmolalita mezi 250 a 320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Sudaclin 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 komorbiditě 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 přípravkem Sudaclin má být ukončena.

Dospívající (≥ 12 let)

Přípravek Sudaclin lze použít jako doplňkovou léčbu ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů 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 alespoň 4 % jejich BMI nebo z-skóre BMI, léčba přípravkem Sudaclin má být ukončena a přehodnocena.

*Hraniční hodnoty BMI podle IOTF pro obezitu podle pohlaví mezi 12-18 roky (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 roky

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 Sudaclin je indikován jako doplňková léčba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy 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 alespoň 4 % jejich BMI nebo z-skóre BMI, léčba přípravkem Sudaclin má být ukončena a přehodnocena.

*Hraniční hodnoty BMI pro obezitu (\geq 95. percentil) podle pohlaví mezi 6 až < 12 roky (viz tabulka 2) podle Střediska pro prevenci a kontrolu nemoci (*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 roky

Věk (roky)	Obezita BMI \geq 95. percentil	
	chlapci	dívky
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 nejméně v 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 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 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 podat dávku navíc ani dávku zvýšit, aby vynechanou dávku nahradil.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

Přípravek Sudaclin se nemá používat v kombinaci s jinými agonisty receptoru GLP-1.

Při zahájení podávání přípravku Sudaclin má být zváženo snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagog inzulínu (např. derivátů sulfonylmočoviny), aby se snížilo riziko hypoglykémie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagog inzulínu je nutné monitorování glykémie 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. Přípravek Sudaclin 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. Přípravek Sudaclin se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících a dětí od 6 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Sudaclin u dětí do 6 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

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

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

Další pokyny o 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 anestezií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezií nebo hlubokou sedací, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezií 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 kongestivním 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 endokrinologických 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 za účelem úpravy tělesné hmotnosti nebylo studováno u pacientů s lehkou nebo se středně těžkou poruchou funkce jater, musí být u těchto pacientů liraglutid používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

S podáváním liraglutidu 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 za účelem úpravy tělesné hmotnosti, byla u pacientů léčených liraglutidem pozorována vyšší četnost výskytu cholelitiázy a cholecystitidy než u pacientů, kterým bylo podáváno 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 týkající se štítné žlázy, 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 liraglutidem 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.

Hypoglykémie 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 hypoglykémie. Riziko hypoglykémie lze zmenšit snížením dávky inzulínu a/nebo derivátů sulfonylmočoviny.

Pediatrická populace

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

Hyperglykémie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus léčených inzulínem

U pacientů s diabetem mellitem nesmí být přípravek Sudaclin 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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku 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 plasmatické 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 liraglutidu v dávce 1,8 mg a 3,0 mg ($AUC_{0-300 \text{ min}}$ paracetamolu) na rychlost vyprazdňování žaludku 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 léčených warfarinem nebo dalšími deriváty kumarinu doporučuje častější monitorování INR (*International Normalised Ratio*).

Paracetamol (acetaminofen)

Liraglutid neměnil celkovou expozici paracetamolu po podání 1 000 mg v jedné dávce. Hodnota C_{max} paracetamolu se snížila o 31 % a střední hodnota t_{max} se zpozdila až o 15 minut. Při souběžném podávání paracetamolu není nutná žádná úprava dávkování.

Atorvastatin

Liraglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání 40 mg atorvastatinu v jedné dávce. 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 500 mg griseofulvinu v jedné dávce. 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 1 mg digoxinu v jedné dávce 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 20 mg lisinoprilu v jedné dávce 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 hod. Nedošlo k žádnému klinicky významnému účinku na celkovou expozici ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Předpokládá se proto, že antikoncepční účinek není při souběžném 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. Preklinické studie ukázaly snížení neonatálního růstu u kojených mláďat potkanů související s podáváním liraglutidu (viz bod 5.3). Vzhledem k chybějícím zkušenostem se přípravek Sudaclin během kojení nemá podávat.

Fertilita

S výjimkou lehkého snížení počtu živých nidovaných vajíček neprokázaly studie na zvířatech škodlivé účinky na fertilitu (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 přípravkem Sudaclin se však může vyskytnout závrať. Pokud se závrať objeví, je třeba řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Bezpečnost liraglutidu byla hodnocena v 5 dvojité 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 poruchy (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. Kategorie frekvence 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 (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Hlášené nežádoucí účinky u dospělých

<i>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</i>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykémie*	Dehydratace		
Psychiatrické poruchy		Insomnie**			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať Dysgeuzie			
Srdeční poruchy			Tachykardie		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Zácpa	Sucho v ústech Dyspepsie Gastritida Refluxní choroba jícnu Bolest horní poloviny břicha Nadýmání Říhání Břišní distenze	Pankreatitida*** Zpožděné vyprazdňování žaludku****		Intestinální obstrukce†
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza***	Cholecystitida***		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Kopřivka		Kožní amyloidóza
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní renální selhání Porucha funkce ledvin	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce Astenie Únava	Malátnost		
Vyšetření		Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina amylázy			

*Hypoglykémie (na základě příznaků hlášených samotnými pacienty a nepotvrzených 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“.

**Insomnie 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

Hypoglykémie u pacientů bez diabetu mellitu 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 1,1 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Tyto příhody však nebyly potvrzeny měřením hladiny glukózy v krvi. Většina příhod byla mírná.

Hypoglykémie 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 hypoglykémie (vyžadující pomoc další osoby) u 0,7 % pacientů léčených liraglutidem a pouze u pacientů léčených souběžně deriváty sulfonfylmočoviny. Rovněž byla u těchto pacientů zdokumentována symptomatická hypoglykémie (u 43,6 % pacientů léčených liraglutidem a u 27,3 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo). U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni deriváty sulfonfylmočoviny, hlásilo 15,7 % pacientů léčených 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).

Hypoglykémie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu léčených inzulinem

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

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

Akutní renální selhání

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

Tachykardie

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

Kožní amyloidóza

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

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících s obezitou ve věku od 12 do méně než 18 let 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 hypoglykémie 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 skupinách s liraglutidem i placebem ve srovnání s dospívajícími a dospělými, přičemž u dětí bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení 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/nezadouciciucinky

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 hypoglykémii.

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 zánět 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 inzulinu a snižuje sekreci glukagonu v závislosti na hladině 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 proinzulinu k inzulinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost liraglutidu podávaného za účelem úpravy tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou byly studovány ve čtyřech randomizovaných, dvojitém zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních fáze 3, které 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 ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo $< 30 \text{ kg/m}^2$). Všechny 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 follow-up období s vysazením přípravku/placeba. Základem léčby pro všechny pacienty byla změna životního stylu v podobě diety s omezeným příjmem energie a cvičení pod odborným vedením. 56týdenní část klinického hodnocení 1 hodnotila snížení tělesné hmotnosti u všech 3 731 randomizovaných pacientů (2 590 pacientů klinické hodnocení dokončilo). 160týdenní část klinického hodnocení 1 hodnotila u 2 254 randomizovaných pacientů s prediabetem dobu do nástupu diabetu 2. typu (1 128 pacientů klinické hodnocení dokončilo).
- **Klinické hodnocení 2 (*SCALE Diabetes* – 1922):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující snížení tělesné hmotnosti u 846 randomizovaných (628 dokončivších) obézních pacientů a pacientů s nadváhou s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu (HbA_{1c} v rozmezí 7–10 %). Základní léčba na začátku klinického hodnocení byla buď pouze dieta a cvičení, metformin, deriváty sulfonylmočoviny, glitazon jako samostatné přípravky, nebo jejich kombinace.
- **Klinické hodnocení 3 (*SCALE Sleep apnoea* – 3970):** 32týdenní klinické hodnocení posuzující závažnost spánkové apnoe a snížení tělesné hmotnosti u 359 randomizovaných (276 dokončivších) obézních pacientů se středně těžkou nebo těžkou obstrukční spánkovou apnoí.
- **Klinické hodnocení 4 (*SCALE Maintenance* – 1923):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující zachování tělesné hmotnosti a snížení tělesné hmotnosti u 422 randomizovaných (305 dokončivších) obézních pacientů a pacientů s nadváhou s hypertenzí nebo dyslipidemií s předcházejícím snížením tělesné hmotnosti $\geq 5 \%$ vyvolaným nízkokalorickou dietou.

Tělesná hmotnost

Ve všech studovaných skupinách bylo u obézních pacientů/pacientů s nadváhou dosaženo většího snížení tělesné hmotnosti s liraglutidem v porovnání s placebem. Napříč hodnocenými populacemi dosáhl $\geq 5\%$ a $> 10\%$ snížení tělesné hmotnosti větší podíl pacientů 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 liraglutidem udrželo více pacientů než u placeba (81,4 %, respektive 48,9 %). Konkrétní údaje o snížení tělesné hmotnosti, respondérech, časovém průběhu a kumulativní distribuci změny 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 liraglutidem (3,0 mg)

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 % pacientů snížení tělesné hmotnosti $\geq 5 \%$ po 12 týdnech. V klinickém hodnocení 2 dosáhlo 50,4 % pacientů snížení tělesné hmotnosti $\geq 5 \%$ po 12

týdnech. S pokračující léčbou liraglutidem se u 86,2 % těchto časných respondérů předpovídá dosažení snížení tělesné hmotnosti ≥ 5 % a u 51 % se předpovídá dosažení snížení tělesné hmotnosti ≥ 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, byl podíl pacientů nedosahujících snížení tělesné hmotnosti ≥ 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 v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (69,2 % vs. 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. týdnu 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 riziko pravděpodobnosti pro rozvoj diabetu mellitu 2. typu bylo 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=2 437)	Placebo (n=1 225)	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 ≥ 5 % v 56. týdnu, % (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti > 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)

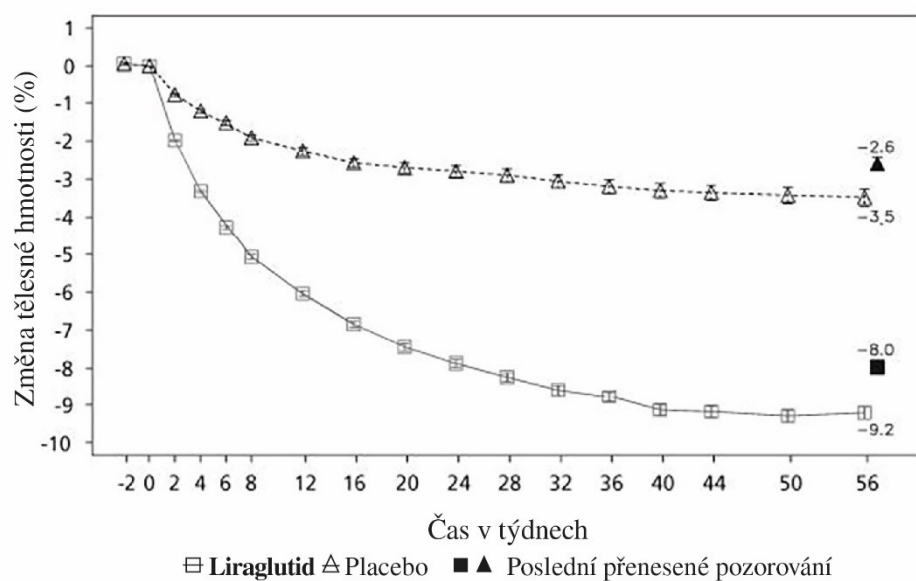
Obvod pasu, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)
----------------	-------	------	-------	------	---------------------

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 ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě posledního přeneseného 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

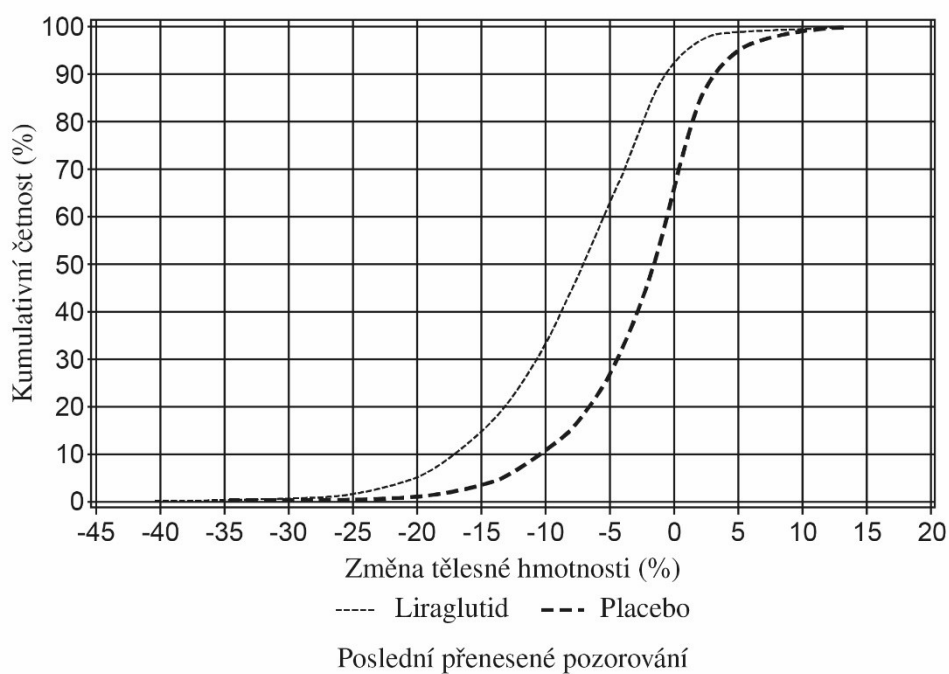
Glukózy v krvi a kardiometabolické parametry ve 160. týdnu					
Tělesná hmotnost	<u>Liraglutid</u> <u>(n=1 472)</u>		<u>Placebo (n=738)</u>		<u>Liraglutid vs.</u> <u>placebo</u>
Výchozí hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Průměrná změna ve 160. týdnu, % (95% CI)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Průměrná změna ve 160. týdnu, kg (95% CI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti ≥ 5 % ve 160. týdnu, % (95% CI)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti > 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 ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě posledního přeneseného pozorování. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FP = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili každou plánovanou návštěvu

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



Obrázek 2: Kumulativní distribuce změny 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)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti ≥ 5 % v 56. týdnu, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti > 10 % 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 ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě posledního přeneseného 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 ≥ 5 % ve 32. týdnu, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti > 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)

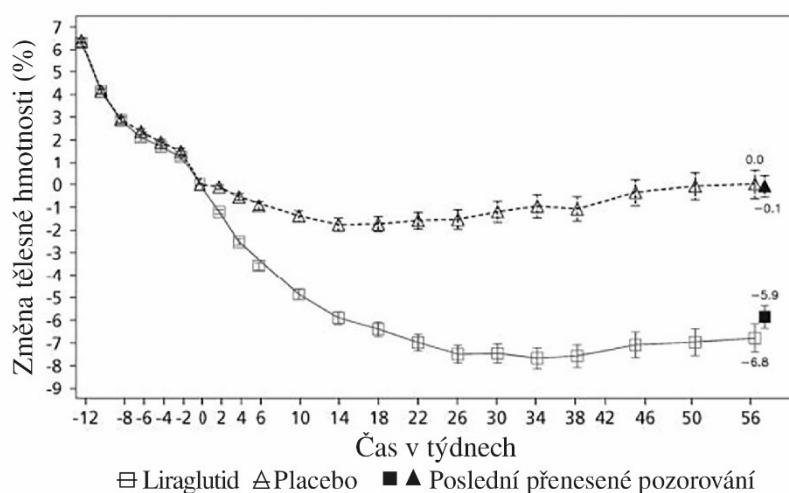
Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty ve 32. týdnu jsou odhadované průměry (metoda nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty ve 32. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly (95% CI). U části pacientů se snížením tělesné hmotnosti ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry

pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po výchozím stavu byly přiřazeny na základě posledního přeneseného 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 ≥ 5 % v 56. týdnu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Podíl pacientů se snížením tělesné hmotnosti > 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 ≥ 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.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili každou plánovanou návštěvu

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, kterým byl podáván 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

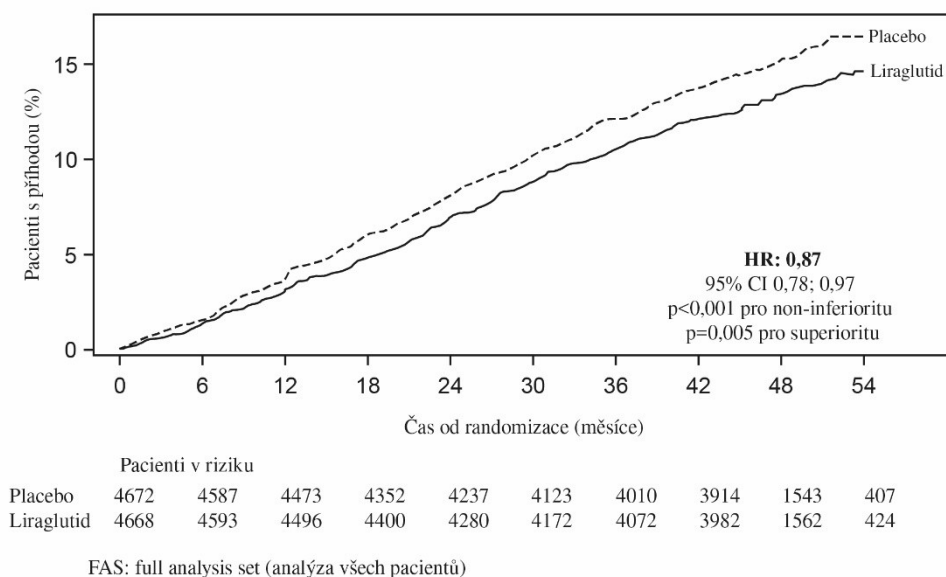
Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (*major adverse cardiovascular events*, MACE) byly posouzeny externí nezávislou skupinou odborníků a definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních 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 placebu. 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 cca 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 projevil kardiovaskulární onemocnění. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené liraglutidem s denní dávkou až 1,8 mg (4 668 pacientů) nebo do skupiny 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 s liraglutidem a o 0,8 % u pacientů 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 vs. 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).



Obrázek 4: Čas do první MACE, graf dle Kaplan a Meiera – FAS populace

Pediatrická populace

V dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu ve srovnání s placebem na snížení tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou, byl liraglutid po 56 týdnech léčby lepší než placebo v redukci tělesné hmotnosti (hodnoceno jako skóre standardní odchylky BMI) (tabulka 10).

Větší podíl pacientů léčených liraglutidem dosáhl $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ snížení BMI než u placeba, stejně jako většího snížení průměrného BMI a tělesné hmotnosti (tabulka 10). Po 26týdenním follow-up období s vysazením přípravku bylo u liraglutidu pozorováno opětovné zvýšení tělesné hmotnosti v porovnání s placebem (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 uváděny 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 (x 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 navyšování dávky zahájeno nižší dávkou 0,3 mg místo 0,6 mg a byla jim navyšována 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 a 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 do skupiny léčené liraglutidem v dávce 3,0 mg nebo placebem 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 vyšší 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 pravděpodobnosti, (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 stupnice 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 získaných účastníků bez ohledu na randomizované léčebné rameno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce liraglutidu po subkutánním podání byla pomalá a dosahuje maximální koncentrace za cca 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 proporcionálně 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 plasmatické proteiny ($> 98\%$).

Biotransformace

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky liraglutidu značeného [³H] 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).

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. Moči nebo stolici byla jako metabolity liraglutidu vyloučena pouze menší část podané radioaktivity (6 %, resp. 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 populace

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 populační farmakokinetické analýzy 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 studována 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 jednorázovém podání dávky 0,75 mg. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice liraglutidu snížena ve srovnání se zdravými pacienty o 13 - 23 %. 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 klinickém hodnocení po jednorázovém podání dávky 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 s terminálním stadiem renálního onemocnění vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidem snížena o 33 %, 14 %, 27 %, resp. 26 %.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti liraglutidu v dávce 3,0 mg byly hodnoceny v klinických hodnoceních u dospívajících pacientů s obezitou ve věku 12 až méně než 18 let (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 hodnoceních u dětí s obezitou ve věku 6 až méně než 12 let (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 nebyl stanoven 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 mláďat potkanů způsoboval liraglutid při klinicky významných expozicích opožděné pohlavní dospívání 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
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Látky přidané k přípravku Sudaclin 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).
Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (brombutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (brombutyl/polyisopren) obsažená v jednorázovém předplněném vícedávkovém peru s tělem pera zhotoveným z polypropylenu, polyacetalu a akrylonitrilbutadienstyrenu, polybutylentereftalátu a polyuretanu a uzávěrem pera zhotoveným z polypropylenu.

Pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k aplikaci 30 dávek po 0,6 mg, 15 dávek po 1,2 mg, 10 dávek po 1,8 mg, 7 dávek po 2,4 mg nebo 6 dávek po 3,0 mg.

Balení obsahují 1, 3, 5 nebo 10 předplněných per.

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 bezbarvý.

Přípravek Sudaclin nesmí být použit v případě, že byl zmrazen.

Pero je určené k použití s jednorázovými jehlami o délce do 8 mm a síle 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 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

08/168/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 4. 2026