

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sudaclin 6 mg/ml injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno naplnené pero obsahuje 18 mg liraglutidu v 3 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný roztok, pH medzi 8,0 a 8,3; osmolalita medzi 250 a 320 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Sudaclin je určený na použitie ako doplnok k nízkokalorickej diéte a zvýšenej fyzickej aktivite pri regulácii telesnej hmotnosti u dospelých pacientov s východiskovým indexom telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI):

- ≥ 30 kg/m² (obezita) alebo
- ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) pri súčasnom výskyte aspoň jednej komorbidity súvisiacej s telesnou hmotnosťou, ako je dysglykémia (prediabetes alebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenzia, dyslipidémia alebo obštrukčné spánkové apnoe.

Liečba liekom Sudaclin v dávke 3,0 mg/deň sa má ukončiť po 12 týždňoch, ak úbytok telesnej hmotnosti pacientov nie je minimálne 5 % z ich východiskovej telesnej hmotnosti.

Dospievajúci (≥ 12 rokov)

Sudaclin sa môže používať ako doplnok zdravej výživy a zvýšenej fyzickej aktivity pri regulácii hmotnosti u dospievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov a starších s:

- obezitou (BMI zodpovedajúci ≥ 30 kg/m² pre dospelých podľa medzinárodných hraničných hodnôt)*
- a
- telesnou hmotnosťou nad 60 kg.

Liečba liekom Sudaclin sa má prerušiť a prehodnotiť, ak pacienti nestratili najmenej 4 % svojho BMI alebo BMI z-skóre po 12 týždňoch pri dávke 3,0 mg / deň alebo maximálnej tolerovanej dávke.

*IOTF BMI hraničné hodnoty pre obezitu podľa pohlavia medzi 12-18 rokov (pozri Tabuľka 1) v súlade s dizajnom skúšania 4180, pozri časť 5.1.

Tabuľka 1 IOTF BMI hraničné hodnoty pre obezitu podľa pohlavia medzi 12-18 rokov

Vek (roky)	BMI zodpovedajúci 30 kg/m ² pre dospelých podľa medzinárodných hraničných hodnôt.	
	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

Deti (6 až <2 rokov)

Sudaclin je indikovaný ako doplnok k zdravej výžive a zvýšenej fyzickej aktivite na reguláciu hmotnosti u detí vo veku od 6 do <12 rokov s

- obezitou (BMI \geq 95. percentil)* a
- telesnou hmotnosťou \geq 45 kg.

Ak u pacientov pri dávke 3,0 mg/deň alebo maximálnej tolerovanej dávke nedôjde po 12 týždňoch užívania k poklesu aspoň 4 % svojho BMI alebo z-skóre BMI, liečba liekom Sudaclin sa má ukončiť a prehodnotiť.

*Hraničné hodnoty BMI podľa CDC pre obezitu (\geq 95. percentil) podľa pohlavia vo veku od 6 do <12 rokov (pozri Tabuľku 2) v súlade s dizajnom skúšania 4392, pozri časť 5.1.

Tabuľka 2 Hraničné hodnoty pre BMI (hmotnosť v kg/výška v m²) pre obezitu (\geq 95. percentil) podľa pohlavia pre deti od 6 do <12 rokov

Vek (Roky)	Obezita BMI \geq 95. percentil	
	Muži	Ženy
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Úvodná dávka je 0,6 mg jedenkrát denne. Táto dávka sa má zvyšovať až na hodnotu 3,0 mg jedenkrát denne, pridávaním po 0,6 mg v minimálne jednotýždňových intervaloch, na zlepšenie gastrointestinálnej tolerancie (pozri tabuľku 3). Ak zvyšovanie dávky v ďalšom kroku nie je tolerované počas dvoch po sebe nasledujúcich týždňoch, zvážte ukončenie liečby. Dávky vyššie ako 3,0 mg denne sa neodporúčajú.

Tabuľka 3 Plán zvyšovania dávok

	Dávka	Týždne
Zvyšovanie dávky 4 týždne	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Udržiavacia dávka	3,0 mg	

Dospievajúci (≥12 rokov)

U dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov sa má používať podobný postup navyšovania dávky ako u dospelých (pozri tabuľku 3). Dávka sa má navyšovať až do dosiahnutia 3,0 mg (udržiavacia dávka) alebo do dosiahnutia maximálnej tolerovanej dávky. Denné dávky vyššie ako 3,0 mg sa neodporúčajú.

Deti (6 až <12 rokov)

Pre deti od 6 do 12 rokov sa má použiť podobná schéma zvyšovania dávky ako u dospelých (pozri tabuľku 3). Dávku je potrebné zvyšovať, kým sa nedosiahne 3,0 mg (udržiavacia dávka) alebo maximálna tolerovaná dávka. Denné dávky vyššie ako 3,0 mg sa neodporúčajú. Liečbu liraglutidom u detí má začať lekár so skúsenosťami s liečbou obezity u detí.

Vynechané dávky

Ak sa dávka vynechá do 12 hodín, keď sa obvykle podáva, pacient si má čo najskôr podať túto dávku. Ak zostáva menej ako 12 hodín do podania ďalšej dávky, pacient si nemá vynechanú dávku aplikovať a má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou v režime jednej dávky za deň. Na kompenzáciu vynechanej dávky sa nemá použiť dávka navyše, ani dávka zvýšiť, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Pacienti s diabetom mellitus 2. typu

Sudaclin sa nemá používať v kombinácii s inými agonistami GLP-1 receptora.

Pri začatí liečby liekom Sudaclin, sa má zvážiť zníženie dávky súbežne podávaného inzulínu alebo stimulantov tvorby inzulínu (napr. deriváty sulfonylmočoviny), aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky inzulínu alebo stimulantov tvorby inzulínu (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥65 rokov)

Dávku nie je potrebné upravovať podľa veku. Terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku ≥75 rokov sú obmedzené a použitie u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min). Používanie lieku Sudaclin sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) vrátane pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Používanie lieku Sudaclin sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a opatrnosť je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Nie je potrebná úprava dávky u dospelých a detí vo veku od 6 rokov a starších. Účinnosť a bezpečnosť liraglutidu u detí mladších ako 6 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Sudaclin je určený len na subkutánne použitie. Nesmie sa podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Sudaclin sa podáva jedenkrát denne v akomkoľvek čase, nezávisle od jedla. Môže sa aplikovať do oblasti brucha, stehna alebo nadlaktia. Miesto podávania injekcie a čas podávania sa môže meniť bez úpravy dávky. Avšak, je vhodnejšie, keď sa Sudaclin podáva približne v rovnakom čase dňa, ktorý bol zvolený ako najvhodnejší čas dňa. Miesta vpichu sa majú vždy striedať, aby sa znížilo riziko amyloidných ložísk v mieste vpichu (pozri časť 4.8).

Ďalšie pokyny týkajúce sa podávania, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liraglutid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aspirácia počas celkovej anestézie alebo hlbkej sedácie

U pacientov užívajúcich agonisty receptora GLP-1, ktorí podstupujú celkovú anestéziu alebo hlbokú sedáciu, boli hlásené prípady aspiračnej pneumónie. Preto pred zákrokom v celkovej anestézii alebo hlbkej sedácii je potrebné myslieť na zvýšené riziko reziduálneho obsahu žalúdka v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka (pozri časť 4.8).

Pacienti so zlyhávaním srdca

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca New York Heart Association (NYHA) triedy IV, a preto sa používanie liraglutidu u týchto pacientov neodporúča.

Špecifické populácie

Bezpečnosť a účinnosť liraglutidu pri regulácii telesnej hmotnosti neboli sledované u pacientov:

- vo veku 75 rokov alebo starších,
- liečených inými liekmi na reguláciu telesnej hmotnosti,
- s obezitou ako druhotným príznakom endokrinologického ochorenia alebo poruchami príjmu potravy alebo pri užívaní liekov, ktoré môžu spôsobiť nárast telesnej hmotnosti,
- so závažnou poruchou funkcie obličiek,
- so závažnou poruchou funkcie pečene.

Použitie u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Keďže liraglutid v súvislosti s reguláciou telesnej hmotnosti, nebol sledovaný u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, je potrebná opatrnosť pri používaní u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Skúsenosti s použitím u pacientov so zápalovým ochorením čriev a diabetickou gastroparézou sú obmedzené. Požívanie liraglutidu sa u týchto pacientov neodporúča, pretože je spojené s prechodnými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami, ako je nauzea, vracanie a hnačka.

Pankreatitída

Akútna pankreatitída bola pozorovaná pri používaní agonistov GLP-1 receptora. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liraglutid vysadiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liraglutid sa nemá znovu používať.

Cholelitiáza a cholecystitída

V klinických štúdiách zameraných na reguláciu telesnej hmotnosti bola pozorovaná vyššia miera cholelitiázy a cholecystitídy u pacientov liečených liraglutidom, ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Fakt, že značný úbytok telesnej hmotnosti môže zvýšiť riziko cholelitiázy, a tým aj cholecystitídy, len čiastočne vysvetľuje vyššiu mieru ich výskytu v súvislosti s liraglutidom. Cholelitiáza a cholecystitída môžu viesť k hospitalizácii a cholecystektómii. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch cholelitiázy a cholecystitídy.

Ochorenie štítnej žľazy

Počas klinických štúdií u diabetikov 2. typu boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace so štítnou žľazou, ako struma, a to najmä u pacientov s predchádzajúcim ochorením štítnej žľazy. Preto sa má liraglutid používať opatrne u pacientov s ochorením štítnej žľazy.

Tepová frekvencia

V klinických štúdiách bolo v súvislosti s liraglutidom pozorované zvýšenie tepovej frekvencie (pozri časť 5.1). Tepová frekvencia sa má monitorovať v pravidelných intervaloch v súlade so zaužívanou klinickou praxou. Pacienti majú byť informovaní o príznakoch zvýšenej tepovej frekvencie (búšenie srdca alebo pocit veľmi rýchleho tlkotu srdca v pokoji). U pacientov s klinicky významným trvalým zvýšením tepovej frekvencie v pokoji, sa má liečba liraglutidom ukončiť.

Dehydratácia

Prejavy a symptómy dehydratácie, vrátane poruchy funkcie a akútneho zlyhania obličiek, boli zaznamenané u pacientov liečených agonistami GLP-1 receptora. Pacienti liečení liraglutidom majú byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami a majú vykonať preventívne opatrenia, aby zabránili strate tekutín.

Hypoglykémia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu používajúcich liraglutid v kombinácii s inzulínom a/alebo s derivátom sulfonylmočoviny môže byť zvýšené riziko hypoglykémie. Riziko hypoglykémie sa môže zmenšiť znížením dávky inzulínu a/alebo derivátu sulfonylmočoviny.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich (≥ 12 rokov) liečených liraglutidom boli hlásené epizódy klinicky významnej hypoglykémie. Pacienti by mali byť informovaní o charakteristických príznakoch hypoglykémie a o príslušných opatreniach.

Hyperglykémia u pacientov s diabetom mellitus liečených inzulínom

Sudaclin sa nesmie používať u pacientov s diabetom mellitus ako náhrada inzulínu. U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V testoch *in vitro* sa preukázal veľmi nízky potenciál liraglutidu vstupovať do farmakokinetických interakcií s inými liečivami súvisiacimi s cytochrómom P450 (CYP) a väzbou na plazmatické proteíny.

Malé spomalenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené liraglutidom môže mať vplyv na absorpciu súčasne podávaných perorálnych liekov. Interakčné štúdie nepreukázali žiadne klinicky relevantné spomalenie absorpcie, a preto nie je potrebná úprava dávky.

Uskutočnili sa interakčné štúdie s 1,8 mg liraglutidu. Účinok na rýchlosť vyprázdňovania žalúdka bol ekvivalentný medzi 1,8 mg a 3,0 mg liraglutidu, (paracetamol $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Niekoľko pacientov liečených liraglutidom hlásilo minimálne jeden prípad závažnej hnačky. Hnačka môže ovplyvniť absorpciu súbežne podávaných perorálnych liekov.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nedajú sa vylúčiť klinicky relevantné interakcie s liečivami so slabou rozpustnosťou alebo s úzkym terapeutickým indexom, ako je warfarín. Po začatí liečby liraglutidom sa u pacientov liečených warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi odporúča častejšie sledovanie INR (International Normalised Ratio).

Paracetamol (acetaminofén)

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície paracetamolu po podaní jednorazovej dávky 1000 mg. Hodnota C_{max} paracetamolu sa znížila o 31% a stredná hodnota t_{max} sa spomalila na 15 minút. Pri súbežnom podávaní paracetamolu sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Atorvastatín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície atorvastatínu po podaní jednorazovej dávky 40 mg atorvastatínu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky atorvastatínu pri jeho podávaní s liraglutidom. Pri podávaní s liraglutidom sa hodnota C_{max} atorvastatínu znížila o 38 % a stredná hodnota t_{max} sa oneskorila z 1 na 3 hodiny.

Grizeofulvín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície grizeofulvínu po podaní jednorazovej dávky 500 mg grizeofulvínu. Hodnota C_{max} grizeofulvínu sa zvýšila o 37 %, zatiaľ čo stredná hodnota t_{max} sa nezmenila. Úpravy dávok grizeofulvínu a iných zložiek s nízkou rozpustnosťou a vysokou priepustnosťou nie sú potrebné.

Digoxín

Podanie jednorazovej dávky 1 mg digoxínu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie hodnoty AUC digoxínu o 16 %; hodnota C_{max} klesla o 31 %. Stredná hodnota digoxínu t_{max} sa spomalila z 1 hodiny na 1,5 hodiny. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Lizinopril

Podanie jednorazovej dávky 20 mg lizinoprilu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie AUC lizinoprilu o 15 %; hodnota C_{max} klesla o 27 %. Stredná hodnota lizinoprilu t_{max} s liraglutidom sa spomalila zo 6 hodín na 8 hodín. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky lizinoprilu.

Perorálne kontraceptíva

Po podaní jednorazovej dávky perorálneho kontraceptíva znížil liraglutid hodnotu C_{max} etinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Liraglutid spôsobil spomalenie hodnoty t_{max} o 1,5 hodiny pre obe zložky. Neprejavil sa žiaden klinicky relevantný účinok na celkovú expozíciu etinylestradiolu ani levonorgestrelu. Preto sa predpokladá, že antikoncepčný účinok nie je ovplyvnený spoločným podávaním s liraglutidom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní liraglutidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Liraglutid sa nemá používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo otehotnie, liečba liraglutidom sa má prerušiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liraglutid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nízky prechod liraglutidu a štrukturálne blízkych metabolitov do materského mlieka. Predklinické štúdie preukázali spomalenie neonatálneho rastu u dojčených mláďat potkanov v súvislosti s liečbou (pozri časť 5.3). Pre nedostatok skúseností sa Sudaclin nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Okrem mierneho poklesu počtu živých uhniezdení, štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liraglutid nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závraty sa však môžu vyskytnúť najmä počas prvých 3 mesiacov liečby liekom Sudaclin. Ak sa vyskytnú závraty, vedenie vozidla a obsluha strojov sa má vykonávať s opatrnosťou.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:

Liraglutid bol hodnotený v 5 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo 5 813 dospelých pacientov s nadváhou alebo obezitou minimálne s jednou komorbiditou súvisiacou s telesnou hmotnosťou. Celkovo boli gastrointestinálne reakcie najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby (67,9 %) (pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V Tabuľke 4 sú uvedené hlásené nežiaduce reakcie u dospelých. Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Hlásené nežiaduce reakcie u dospelých

MedDRA trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Anafylaktická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypoglykémia*	Dehydratácia		
Psychické poruchy		Nespavosť**			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat Porucha chuti			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Tachykardia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie Hnačka Zápcha	Pocit suchých úst Dyspepsia Gastritída Gastroezofágový reflux Bolesť v nadbrušku Nadúvanie Grganie Abdominálna distenzia	Pankreatitída*** Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka****		Črevná obštrukcia†
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholelitiáza***	Cholecystitída***		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Urtikária		Kožná amyloidóza

Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne zlyhanie obličiek Porucha funkcie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania injekcie		Reakcie v mieste podávania injekcie Asténia Únava	Malátnosť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina amylázy			

*Hypoglykémia (na základe príznakov hlásených pacientmi, ktorá nebola potvrdená meraním hladiny glukózy v krvi) hlásená u pacientov bez diabetu mellitus 2. typu liečených liraglutidom v kombinácii s diétou a cvičením. Ďalšie informácie nájdete nižšie v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

**Nespavosť bola pozorovaná hlavne počas prvých 3 mesiacov liečby.

***Pozri časť 4.4.

****Z kontrolovanej fázy 2, 3a a 3b klinických skúšaní.

† Nežiaduce reakcie z hlásení po uvedení na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Hypoglykémia u pacientov bez diabetu mellitus 2. typu

V klinických štúdiách neboli u pacientov s nadváhou alebo obéznych pacientov bez diabetu mellitus 2. typu liečených liraglutidom v kombinácii s diétou a cvičením hlásené žiadne prípady závažnej hypoglykémie (vyžadujúce pomoc tretej osoby). Príznaky hypoglykémie hlásilo 1,6 % pacientov liečených liraglutidom a 1,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo; avšak tieto prípady neboli potvrdené meraním hladiny glukózy v krvi. Väčšina týchto prípadov mala mierny charakter.

Hypoglykémia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu

V klinickej štúdii bola u pacientov s nadváhou alebo obéznych pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených liraglutidom v kombinácii s diétou a cvičením hlásená závažná hypoglykémia (vyžadujúca pomoc tretej osoby) u 0,7 % pacientov liečených liraglutidom a len u pacientov súbežne liečených derivátmi sulfonylmočoviny. Aj u týchto pacientov bola hlásená symptomatická hypoglykémia, a to u 43,6 % pacientov liečených liraglutidom a u 27,3 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Spomedzi pacientov, ktorí neboli súbežne liečení derivátmi sulfonylmočoviny, 15,7 % pacientov liečených liraglutidom a 7,6 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo, hlásilo zaznamenané prípady symptomatickej hypoglykémie (definovanej ako hladina glukózy v plazme $\leq 3,9$ mmol/l so sprievodnými príznakmi).

Hypoglykémia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených inzulínom

V klinickom skúšaní s pacientmi s nadváhou alebo obéznych pacientmi s diabetom mellitus 2. typu, ktorí boli liečení inzulínom a liraglutidom 3,0 mg/deň v kombinácii s diétou a cvičením a najviac 2 perorálnymi antidiabetikami (OAD, oral antidiabetic drugs) hlásilo závažné hypoglykémie (vyžadujúce pomoc tretej strany) 1,5 % pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg/deň. V tomto skúšaní, dokumentovanú symptomatickú hypoglykémiu (definovanú ako hladina glukózy v plazme $\leq 3,9$ mmol/l sprevádzaná symptómami), hlásilo 47,2 % pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg/deň a 51,8 % pacientov liečených placebom. U pacientov súbežne liečených derivátmi sulfonylmočoviny, hlásilo dokumentované symptomatické udalosti hypoglykémie 60,9 % pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg/deň a 60,0 % pacientov liečených placebom.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Väčšina epizód gastrointestinálnych prípadov mala mierny až stredne závažný, prechodný charakter a väčšina z nich nevedla k ukončeniu liečby. Reakcie sa zvyčajne objavovali počas prvých týždňov liečby a pominuli v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov pokračujúcej liečby.

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa môže prejavovať pri liečbe liraglutidom viac gastrointestinálnych účinkov.

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min) sa môže prejavovať pri liečbe liraglutidom viac gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

Akútne zlyhávanie obličiek

U pacientov liečených agonistami GLP-1 receptora bolo pozorované akútne zlyhávanie funkcie obličiek. Väčšina hlásených prípadov sa vyskytla u pacientov, u ktorých sa objavila nevoľnosť, vracanie alebo hnačky, ktoré viedli k úbytku objemu tekutiny (pozri časť 4.4).

Alergické reakcie

Pri používaní liraglutidu po jeho uvedení na trh bolo hlásených niekoľko prípadov anafylaktických reakcií s príznakmi ako hypotenzia, búšenie srdca, dýchavičnosť a edém. Anafylaktické reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce. Ak je podozrenie na anafylaktickú reakciu, liraglutid sa má vysadiť a liečba sa nemá znovu obnoviť (pozri časť 4.3).

Reakcie v mieste podávania injekcie

U pacientov liečených liraglutidom boli hlásené reakcie v mieste podávania injekcie. Tieto reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné a väčšina z nich zvyčajne počas ďalšej liečby zmizla.

Tachykardia

V klinických štúdiách bola tachykardia hlásená u 0,6 % pacientov liečených liraglutidom a u 0,1 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Väčšina týchto prípadov mala mierny alebo stredne závažný charakter. Tieto prípady boli ojedinelé a väčšina z nich zvyčajne počas ďalšej liečby liraglutidom zmizla.

Kožná amyloidóza

V mieste vpichu sa môže vyskytnúť kožná amyloidóza (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní vykonanom u dospievajúcich s obezitou od 12 do 18 rokov bolo 125 pacientov vystavených liraglutidu po dobu 56 týždňov.

Celkovo bola frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u dospievajúcich s obezitou porovnateľná s tou, ktorá bola pozorovaná u dospelých. Zvracanie sa vyskytlo s dvojnásobne vyššou frekvenciou u dospievajúcich v porovnaní s dospelými.

Percento pacientov, ktorí hlásili najmenej jednu epizódu klinicky významnej hypoglykémie, bolo vyššie pri liraglutide (1,6 %) v porovnaní s placebom (0,8 %). V skúšaní sa nevyskytli žiadne závažné hypoglykemické príhody.

V klinickom skúšaní vykonanom u detí s obezitou vo veku od 6 do menej ako 12 rokov (skúšanie 4392) bolo 56 pacientov vystavených liraglutidu počas 56 týždňov.

Celkovo bola frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí s obezitou porovnateľná s frekvenciou, typom a závažnosťou nežiaducich reakcií pozorovaných u dospievajúcich a dospelých.

U detí bolo hlásených viac gastrointestinálnych udalostí v skupine s liraglutidom aj placebom v porovnaní s dospelými aj dospelými, pričom u detí sa v porovnaní s dospelými pozoroval dvojnásobný nárast vracania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie bolo hlásené počas klinických štúdií a po uvedení liraglutidu na trh až pri dávke 72 mg (24-násobok odporúčanej dávky na reguláciu telesnej hmotnosti). Tieto prípady zahŕňali závažnú nauzeu, závažné vracanie a závažnú hypoglykémiiu.

V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba podľa klinických prejavov a symptómov pacienta. U pacientov treba sledovať klinické prejavy dehydratácie a má sa monitorovať glykémia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1).
ATC kód: A10BJ02

Mechanizmus účinku

Liraglutid je analóg acylovaného ľudského glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) s 97 % sekvenčnou homológiou aminokyselín s endogénnym ľudským GLP-1. Liraglutid sa naviaže a aktivuje receptor GLP-1 (GLP-1R).

GLP-1 je fyziologický regulátor chuti do jedla a príjmu potravy, ale presný mechanizmus jeho účinku nie je úplne jasný. Pri štúdiách na zvieratách viedlo periférne podávanie liraglutidu k vychytávaniu v špecifických mozgových oblastiach, ktoré sa podieľajú na regulácii chuti do jedla, kde liraglutid prostredníctvom špecifickej aktivácie GLP-1R zosilňoval kľúčové signály pocitu sýtosti a zoslaboval kľúčové signály pocitu hladu, čo v konečnom dôsledku viedlo k úbytku telesnej hmotnosti.

GLP-1 receptory sú tiež lokalizované v špecifických miestach v srdci, cievach, imunitnom systéme a obličkách. Na modeloch myši s aterosklerózou zabránil liraglutid progresii aortálneho plaku a redukoval zápal v plaku. Okrem toho mal liraglutid priaznivý účinok na plazmatické lipidy. Liraglutid neredukoval veľkosť plaku v už vytvorenom plaku.

Farmakodynamické účinky

Liraglutid znižuje telesnú hmotnosť u ľudí predovšetkým prostredníctvom úbytku tukového tkaniva spolu s relatívnym úbytkom viscerálneho telesného tuku, ktorý bol vyšší ako úbytok podkožného tuku. Liraglutid reguluje chuť do jedla zvyšovaním pocitu sýtosti a nasýtenia a súčasným zmiernením pocitu hladu a chuti konzumovať ďalšiu potravu, čo v konečnom dôsledku vedie k zníženému príjmu potravy. Liraglutid nezvyšuje energetický výdaj v porovnaní s placebom.

Liraglutid stimuluje sekréciu inzulínu a znižuje sekréciu glukagónu mechanizmom závislým od glukózy, výsledkom čoho je zníženie hladiny glukózy nalačno a po jedle. Účinok zníženia hladiny glukózy je výraznejší u pacientov s prediabetom alebo diabetom v porovnaní s pacientmi s normálnou

glykémiiu. Klinické štúdie naznačujú, že liraglutid zlepšuje a udržiava funkciu beta buniek na základe modelu homeostázy (HOMA-B) a pomer proinzulínu a inzulínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť liraglutidu na reguláciu telesnej hmotnosti v spojení so znížením kalorického príjmu a zvýšením fyzickej aktivity boli skúmané v rámci štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií fázy 3, na ktorých sa zúčastnilo celkovo 5 358 dospelých pacientov.

- **Štúdia 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Celkovo 3 731 pacientov s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) alebo s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m²) s dyslipidémiou a/alebo hypertenziou bolo rozdelených podľa prítomnosti prediabetu pri skríningu a východiskovej hodnote BMI (≥ 30 kg/m² alebo < 30 kg/m²). Všetkých 3 731 pacientov bolo randomizovaných na 56 týždňov liečby a 2 254 pacientov s prediabetom bolo pri skríningu randomizovaných na 160 týždňov liečby. Obe periódy liečby pokračovali 12-týždňovým observačným obdobím bez podávania lieku/placeba. Zmena životosprávy, ktorá spočívala v nízkoenergetickej diéte a poradenstve pri cvičeniach, bola podporou liečby všetkých pacientov. 56-týždňové obdobie štúdie 1 hodnotilo úbytok telesnej hmotnosti u 3 371 randomizovaných pacientov (2 590 dokončilo štúdiu). 160-týždňové obdobie štúdie 1 hodnotilo čas od nástupu diabetu typu 2 u 2 254 randomizovaných pacientov s prediabetom (1 128 dokončilo štúdiu).
- **Štúdia 2 (SCALE Diabetes - 1922):** 56-týždňová štúdia hodnotiaca úbytok telesnej hmotnosti u 846 randomizovaných (628 dokončilo štúdiu) obéznych pacientov a pacientov s nadváhou s nedostatočne regulovaným diabetom mellitus 2. typu (HbA_{1c} v rozsahu 7-10 %). Základná liečba na začiatku štúdie zahŕňala len diétu a cvičenie, metformín, derivát sulfonylmočoviny alebo glitazón samostatne alebo akúkoľvek ich kombináciu.
- **Štúdia 3 (SCALE Sleep apnoe - 3970):** 32-týždňová štúdia hodnotiaca závažnosť spánkového apnoe a úbytok telesnej hmotnosti u 359 randomizovaných (276 dokončilo štúdiu) obéznych pacientov so stredne závažným alebo závažným obštrukčným spánkovým apnoe.
- **Štúdia 4 (SCALE Maintenance - 1923):** 56-týždňová štúdia hodnotiaca udržiavanie telesnej hmotnosti a úbytok telesnej hmotnosti u 422 randomizovaných (305 dokončilo štúdiu) obéznych pacientov a pacientov s nadváhou s hypertenziou alebo dyslipidémiou po predchádzajúcom úbytku telesnej hmotnosti ≥ 5 % v dôsledku nízkoenergetickej diéty.

Telesná hmotnosť

U obéznych pacientov/pacientov s nadváhou vo všetkých sledovaných skupinách sa dosiahol výrazný úbytok telesnej hmotnosti s liraglutidom v porovnaní s placebom. V rámci všetkých populácií štúdie dosiahol väčší podiel pacientov úbytok telesnej hmotnosti ≥ 5 % a > 10 % s liraglutidom, ako s placebom (tabuľky 5–7). V 160-týždňovom období štúdie 1 sa prejavil úbytok telesnej hmotnosti hlavne v prvom roku a bol zachovaný po celú dobu 160 týždňov. V štúdiu 4 si viac pacientov udržalo úbytok telesnej hmotnosti dosiahnutý pred začatím liečby s liraglutidom ako s placebom (81,4 %, a 48,9 %). Špecifické údaje o úbytku telesnej hmotnosti, pacientoch odpovedajúcich na liečbu, časovom priebehu a kumulatívnej distribúcii zmeny telesnej hmotnosti (%) pre štúdie 1–4 sú uvedené v tabuľkách 5–9 a na obrázkoch 1, 2 a 3.

Odozva v súvislosti s úbytkom telesnej hmotnosti po 12 týždňoch liečby liraglutidom (3,0 mg)

Ako včasne reagujúci boli definovaní pacienti, ktorí dosiahli úbytok telesnej hmotnosti ≥ 5 % po 12 týždňoch s liečebnou dávkou liraglutidu (4 týždne so zvyšovaním dávok a 12 týždňov s liečebnou dávkou). Počas 56-týždňového obdobia štúdie 1 dosiahlo 67,5 % pacientov úbytok telesnej hmotnosti ≥ 5 % po 12 týždňoch. Počas štúdie 2 dosiahlo 50,4 % pacientov úbytok telesnej hmotnosti ≥ 5 % po 12 týždňoch. S pokračujúcou liečbou liraglutidom sa u 86,2 % týchto včasne reagujúcich pacientov predpokladá dosiahnutie úbytku telesnej hmotnosti ≥ 5 % a u 51 % sa predpokladá dosiahnutie úbytku telesnej hmotnosti ≥ 10 % po 1 roku liečby. Predpokladaný priemerný úbytok telesnej hmotnosti u včasne reagujúcich pacientov po 1 roku liečby je 11,2 % z ich východiskovej telesnej hmotnosti

Analýza celého súboru. Pre telesnú hmotnosť, HbA_{1c}, FPG, krvný tlak a obvod pásu sú východiskové hodnoty priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 56. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 / >10 % sú uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných vykonaných meraní.

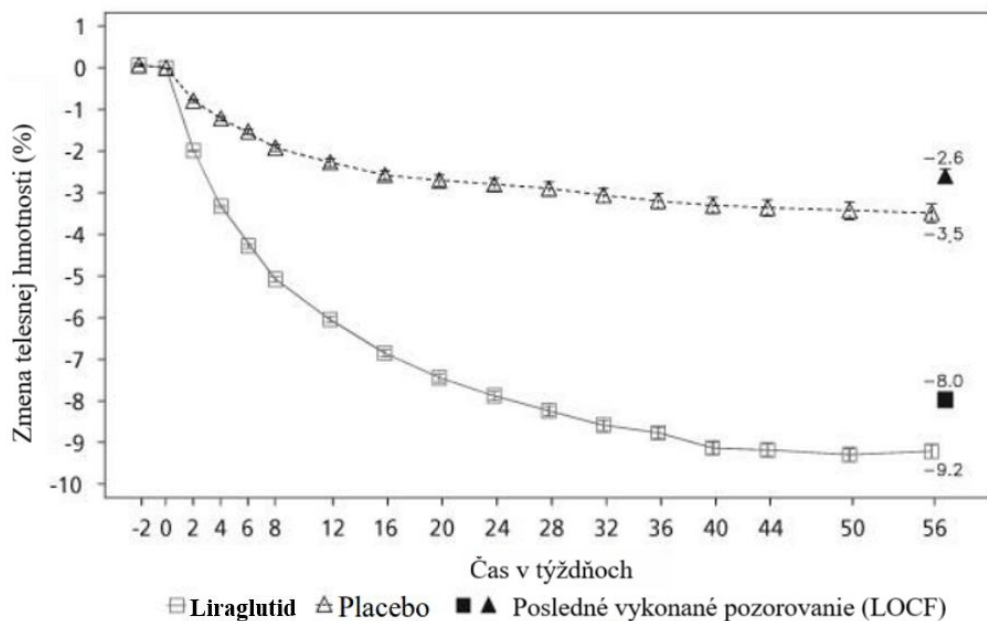
* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=interval spoľahlivosti. FPG=glukóza v plazme nalačno. SD=štandardná odchýlka.

Tabuľka 6 Štúdia 1: Zmeny telesnej hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrov v 160. týždni oproti východiskovým hodnotám

Telesná hmotnosť	<u>liraglutid</u> <u>(N=1472)</u>	Placebo (N=738)	<u>liraglutid</u> <u>vs. placebo</u>		
Východisková hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Priemerná zmena v týždni 160, % (95 % CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Priemerná zmena v týždni 160, kg (95 % CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Podiel pacientov s úbytkom ≥ 5 % telesná hmotnosť v týždni 160, % (95 % CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Podiel pacientov s úbytkom >10 % telesná hmotnosť v týždni 160, % (95 % CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Glykémia a kardiometabolické faktory	Východisková hodnota	Zmena	Východisková hodnota	Zmena	
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 krvný tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolický krvný tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obvod pásu, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

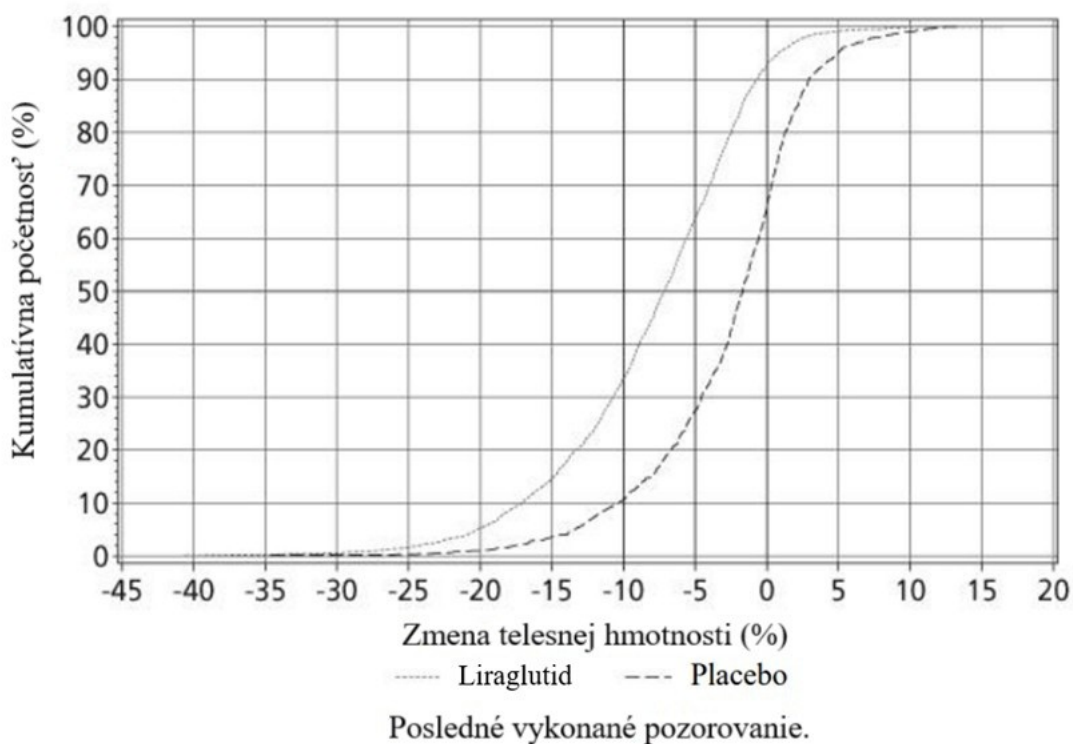
Analýza celého súboru. Pre telesnú hmotnosť, HbA_{1c}, FPG, krvný tlak a obvod pásu sú východiskové hodnoty priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 160. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 160. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 / >10 % sú uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných vykonaných meraní.

** $p < 0,0001$. CI=interval spoľahlivosti. FPG=glukóza v plazme nalačno. SD=štandardná odchýlka.



Pozorované hodnoty pacientov absolvujúcich všetky naplánované návštevy

Obrázok 1 Zmena telesnej hmotnosti (%) oproti východiskovej hodnote podľa času, v štúdiu 1 (týždne 0-56)



Obrázok 2 Kumulatívna distribúcia zmeny telesnej hmotnosti (%) po 56 týždňoch liečby v štúdiu 1

Tabuľka 7 Štúdia 2: Zmeny telesnej hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrov oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni

	Liraglutid (N=412)	Placebo (N=211)	Liraglutid vs. placebo		
Telesná hmotnosť					
Východisková hodnota, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Priemerná zmena v 56. týždni, % (95 % CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Priemerná zmena v 56. týždni, kg (95 % CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 % v 56. týždni, % (95 % CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti >10 % v 56. týždni, % (95 % CI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glykémia a kardiometabolické faktory	Východisková hodnota	Zmena	Východisková hodnota	Zmena	
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 krvný tlak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolický krvný tlak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Obvod pásu, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Analýza celého súboru. Pre telesnú hmotnosť, HbA_{1c}, FPG, krvný tlak a obvod pásu sú východiskové hodnoty priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 56. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 / >10 % sú uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných vykonaných meraní.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=interval spoľahlivosti. FPG=glukóza v plazme nalačno. SD=štandardná odchýlka.

Tabuľka 8 Štúdia 3: Zmeny telesnej hmotnosti a indexu apnoe - hypopnoe oproti východiskovým hodnotám v 32. týždni

	Liraglutid (N=180)	Placebo (N=179)	Liraglutid vs. placebo		
Telesná hmotnosť					
Východisková hodnota, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Priemerná zmena v 32. týždni, % (95 % CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Priemerná zmena v 32. týždni, kg (95 % CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 % v 32. týždni, % (95 % CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti >10 % v 32. týždni, % (95 % CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Východisková hodnota	Zmena	Východisková hodnota	Zmena	
Index apnoe – hypopnoe, prípady/hodina	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

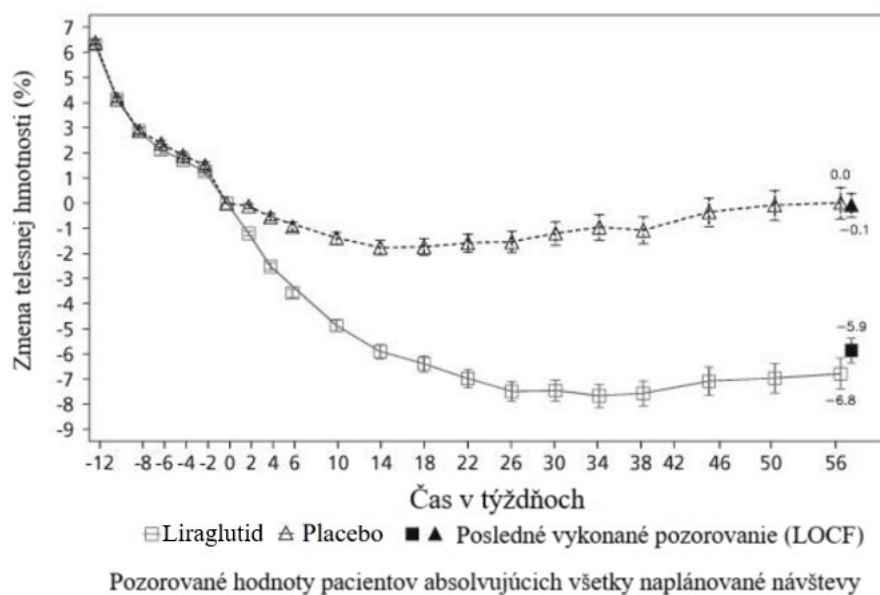
Analýza celého súboru. Východiskové hodnoty sú priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 32. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 32. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe (95 % CI). Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 / >10 % sú

uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných vykonaných meraní. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI=interval spoľahlivosti. SD=štandardná odchýlka.

Tabuľka 9 Štúdia 4: Zmeny v telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni

	Liraglutid (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutid vs. placebo
Východisková hodnota, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Priemerná zmena v 56. týždni, % (95 % CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Priemerná zmena v 56. týždni, kg (95 % CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 % v 56. týždni, % (95 % CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti > 10 % v 56. týždni, % (95 % CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Analýza celého súboru. Východiskové hodnoty sú priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 56. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti ≥ 5 / > 10 % sú uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných vykonaných meraní. ** $p < 0,0001$. CI=interval spoľahlivosti. SD=štandardná odchýlka.



Obrázok 3 Zmena telesnej hmotnosti (%) od randomizácie (týždeň 0) podľa času v štúdiu 4

Pred týždňom 0 boli pacienti liečení len nízkokalorickou diétou a cvičením. V týždni 0 boli pacienti randomizovaní na používanie, buď lieku liraglutidu alebo placebo.

Immunogenicita

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov s obsahom proteínov alebo peptidov sa u pacientov po liečbe liraglutidom môžu vytvoriť protilátky proti liraglutidu. V klinických štúdiách sa u 2,5 % pacientov liečených liraglutidom vytvorili protilátky proti liraglutidu. Tvorba protilátok nebola spojená so zníženou účinnosťou liraglutidu.

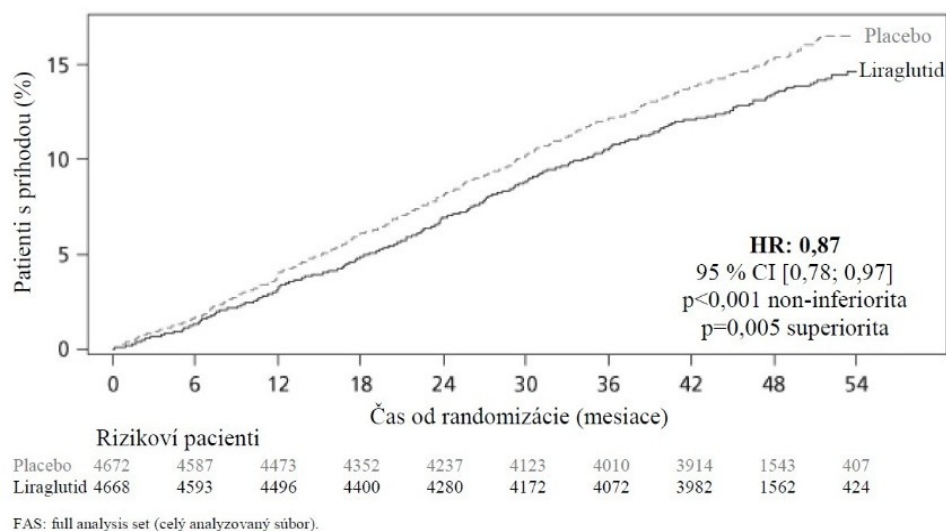
Kardiovaskulárne hodnotenie

Významné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (major adverse cardiovascular events, MACE) posudzovala externá nezávislá skupina odborníkov a boli definované ako infarkt myokardu bez následku smrti, mozgová príhoda bez následku smrti a kardiovaskulárna smrť. V dlhodobých klinických štúdiách s liraglutidom došlo k 6 prípadom MACE u pacientov liečených liraglutidom a 10 prípadom MACE u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Pomer rizika a 95 % CI je 0,33 [0,12; 0,90] pre liraglutid v porovnaní s placebom. V klinických štúdiách fázy 3 s liraglutidom bolo pozorované priemerné zvýšenie tepovej frekvencie v porovnaní s východiskovou hodnotou o 2,5 úderu za minútu (v rámci štúdií sa táto hodnota pohybovala v rozmedzí 1,6 až 3,6 úderov za minútu). Najvyššie hodnoty tepovej frekvencie sa dosahovali po približne 6 týždňoch. Dlhodobý klinický význam tohto priemerného zvýšenia tepovej frekvencie nebol stanovený. Táto zmena tepovej frekvencie sa po vysadení liraglutidu vrátila na pôvodné hodnoty (pozri časť 4.4).

The Liraglutid Effects and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) štúdia zahŕňala 9 340 pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu. Veľká väčšina z nich mala už potvrdené kardiovaskulárne ochorenie. Pacientom bol randomizovane priradený, buď liraglutid v dennej dávke do 1,8 mg (4 668) alebo placebo (4 672), obidva ako doplnok k štandardnej liečbe.

Doba expozície bola medzi 3,5 roka a 5 rokmi. Priemerný vek bol 64 rokov a priemerný BMI bol 32,5 kg/m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,7 a po 3 rokoch sa zlepšila o 1,2 % u pacientov v skupine liraglutidu a o 0,8 % u pacientov v skupine s placebom. Primárny cieľový ukazovateľ bol čas od randomizácie do prvého výskytu akýchkoľvek významných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE): kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda.

Liraglutid signifikantne znížil výskyt významných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (primárny cieľový ukazovateľ, príhody MACE) vs. placebo (3,41 vs. 3,90 na 100 pacientorokov sledovania v skupine s liraglutidom a v skupine s placebom, v uvedenom poradí) so znížením rizika o 13 %, HR 0,87 [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (pozri obrázok 4.).



Obrázok 4: Kaplanov Meierov časový graf do prvého MACE – FAS populácia

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť liraglutidu oproti placebo pri chudnutí, u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s obezitou, bol liraglutid po

56 týždňoch liečby v redukcii hmotnosti (hodnotený ako skóre štandardnej odchýlky BMI) lepší ako placebo (tabuľka 10).

Väčšia časť pacientov dosiahla $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ zníženie BMI s liraglutidom ako s placebom, ako aj väčšie zníženie priemerného BMI a telesnej hmotnosti (tabuľka 10). Po 26 týždňoch následného sledovacieho obdobia sa po ukončení študijnej liečby pozoroval prírastok hmotnosti pri liečbe liraglutidom oproti placebo (tabuľka 10).

Tabuľka 10 Skúšanie 4180: Zmeny od východiskovej hodnoty v telesnej hmotnosti a BMI v 56. týždni a zmeny v BMI SDS od 56. do 82. týždňa

	Liraglutid (N=125)	Placebo (N=126)	Liraglutid vs. placebo
BMI SDS			
Východisková hodnota, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Priemer zmeny v 56. týždni (95% CI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Týždeň 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Priemer zmeny od 56 týždňa do 82 týždňa, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Priemer zmeny v 56. týždni, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Priemer zmeny v 56. týždni, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Východisková hodnota, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Priemer zmeny v 56. týždni, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Podiel pacientov s $\geq 5\%$ znížením východiskového BMI v 56. týždni, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Podiel pacientov s $\geq 10\%$ znížením východiskového BMI v 56. týždni, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Kompletný súbor analýz. Pre BMI SDS, telesnú hmotnosť a BMI, východiskové hodnoty sú priemery, zmeny oproti východiskovej hodnote v 56. týždni sú odhadovanými priemermi (metóda najmenších štvorcov) a kontrasty liečby v 56. týždni sú odhadovanými rozdielmi v liečbe. Pre BMI SDS, hodnoty v 56. týždni sú priemery, zmeny od 56. týždňa do 82. týždňa sú odhadovanými priemermi (metóda najmenších štvorcov) a kontrasty liečby v 82. týždni sú odhadovanými rozdielmi v liečbe. Pre podiel pacientov, ktorí stratili $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ východiskovej hodnoty BMI, sú uvedené odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce pozorovania boli imputované z ramena s placebom na základe skoku na referenciu viacnásobného (x100) imputačného prístupu.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. CI = interval spoľahlivosti. SD = štandardná odchýlka.

Na základe znášanlivosti, 103 pacientov (82,4%) eskalovalo a zostalo na dávke 3,0 mg, 11 pacientov (8,8%) eskalovalo a zostalo na dávke 2,4 mg, 4 pacienti (3,2%) eskalovali a zostali na dávke 1,8 mg, 4 pacienti (3,2%) eskalovali a zostali na dávke 1,2 mg a 3 pacienti (2,4%) zostali na dávke 0,6 mg. Po 56 týždňoch liečby sa nezistili žiadne účinky na rast alebo vývoj v puberte.

Uskutočnila sa štúdia so 16-týždňovým dvojito zaslepeným obdobím a 36-týždňovým otvoreným obdobím na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti liraglutidu pediatrických pacientov s Praderovým-Williho syndrómom a obezitou. Do štúdie bolo zaradených 32 pacientov vo veku 12 až <18 rokov (časť A) a 24 pacientov vo veku 6 až <12 rokov (časť B). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na

podávanie liraglutidu alebo placebo. U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg sa začala zvyšovať dávka od nižšej dávky 0,3 mg namiesto 0,6 mg a zvyšovala sa na maximálnu dávku 2,4 mg. Odhadovaný rozdiel v liečbe v priemernej hodnote BMI SDS po 16 týždňoch (časť A: -0,20 oproti -0,13, časť B: -0,50 oproti -0,44) a 52 týždňoch (časť A: -0,31 oproti -0,17, časť B: -0,73 oproti -0,67) bol podobný pri liraglutide a placebe.

V skúšaní neboli pozorované žiadne ďalšie bezpečnostné riziká.

V 56-týždňovom dvojito zaslepenom skúšaní bolo 82 detí vo veku od 6 do <12 rokov s obezitou randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie liraglutidu 3,0 mg alebo placebo jedenkrát denne. Všetci pacienti dostávali počas skúšania poradenstvo v oblasti zdravej výživy a fyzickej aktivity. Na konci liečby (56. týždeň) bolo zlepšenie BMI pri liraglutide lepšie a klinicky významné v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 11). Okrem toho vyšší podiel pacientov dosiahol zníženie BMI o $\geq 5\%$ pri liraglutide v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11 SCALE KIDS 4392: Výsledky v 56. týždni

	Liraglutid (N=56)	Placebo (N=26)	Liraglutid vs. placebo
BMI			
Priemerné východiskové BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, % (95% CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56, -3,24)
Podiel pacientov so znížením východiskového BMI o $\geq 5\%$ v 56. týždni, OR (95% CI)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36, 28,79)
Telesná hmotnosť			
Priemerná východisková telesná hmotnosť, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote, % (95% CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39, -3,34)

BMI: Index telesnej hmotnosti, SD: Štandardná odchýlka, CI: Interval spoľahlivosti.

Pre BMI a telesnú hmotnosť sú východiskové hodnoty priemery, zmeny oproti východiskovej hodnote v 56. týždni sú odhadované priemery (metóda najmenších štvorcov) a rozdiely v liečbe v 56. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov, ktorí stratili $\geq 5\%$ východiskovej hodnoty BMI, sú uvedené odhadované pomery šanci.

ANCOVA: Odpovede v 56. týždni boli analyzované pomocou modelu analýzy kovariancie s randomizovanou liečbou, stratifikačnými skupinami (pohlavie a Tannerovo štádium na začiatku štúdie) a interakciou medzi stratifikačnými skupinami ako faktormi a východiskovou hodnotou príslušného koncového ukazovateľa ako kovariátom. RD-MI: Chýbajúce pozorovania boli viacnásobne ($\times 1000$) imputované od vyhladaných účastníkov bez ohľadu na randomizovanú liečebnú skupinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia liraglutidu po subkutánnom podaní bola pomalá, pričom maximálna koncentrácia sa dosahovala po približne 11 hodinách od podania dávky. Priemerná koncentrácia liraglutidu v ustálenom stave ($AUC_{\tau/24}$) dosahovala hodnotu približne 31 nmol/l u obeznych pacientov (BMI 30-40 kg/m²) po podaní 3 mg liraglutidu. Expozícia liraglutidu stúpala proporcionálne s dávkou. Úplná biologická dostupnosť liraglutidu po subkutánnom podaní je približne 55 %.

Distribúcia

Priemerný evidentný distribučný objem po subkutánnom podaní je 20–25 l (u osôb s telesnou hmotnosťou približne 100 kg). Liraglutid sa vo veľkej miere viaže na plazmatický proteín (>98 %).

Biotransformácia

Počas 24 hodín od podania jednorazovej dávky [³H]-liraglutidu zdravým pacientom bol hlavnou zložkou v plazme nezmenený liraglutid. Boli zistené dva vedľajšie metabolity v plazme ($\leq 9\%$ a $\leq 5\%$ celkovej rádioaktivity v plazme).

Eliminácia

Liraglutid je endogénne metabolizovaný podobným spôsobom ako veľké proteíny, pričom žiadny orgán nebol identifikovaný ako hlavná dráha eliminácie. Po podaní dávky [³H]-liraglutidu nebol nezmenený liraglutid zistený v moči ani v stolici. Iba malá časť podanej rádioaktivity bola vylúčená ako metabolity súvisiace s liraglutidom v moči alebo v stolici (6 %, resp. 5 %). Rádioaktivita bola v moči a v stolici vylučovaná hlavne počas prvých 6-8 dní, pričom v oboch prípadoch išlo o tri vedľajšie metabolity.

Priemerný klírens po subkutánnom podaní dávky liraglutidu je približne 0,9–1,4 l/hod. s polčasom eliminácie približne 13 hodín.

Špecifické populácie

Starší pacienti

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy údajov o pacientoch s nadváhou alebo obéznych pacientoch (18 až 82 rokov) nemal vek žiadny klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku liraglutidu. Nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania podľa veku.

Pohlavie

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy majú ženy o 24 % nižší klírens liraglutidu podľa telesnej hmotnosti v porovnaní s mužmi. Na základe údajov reakcie na expozíciu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania podľa pohlavia.

Etnický pôvod

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala belošké, černošké, ázijské a hispánske/nehispánske skupiny pacientov s nadváhou a obezitou, nemal etnický pôvod žiadny klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku liraglutidu.

Telesná hmotnosť

Expozícia liraglutidu sa znižuje so zvyšujúcou sa východiskovou hodnotou telesnej hmotnosti. Denná dávka 3,0 mg liraglutidu poskytovala primerané systémové expozície v rozsahu telesnej hmotnosti 60–234 kg hodnotené v rámci analýzy reakcie na expozíciu počas klinických štúdií. Expozícia liraglutidu sa neskúmala u pacientov s telesnou hmotnosťou >234 kg.

Porucha funkcie pečene

V štúdií s jednou dávkou (0,75 mg) sa hodnotila farmakokinetika liraglutidu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene. Expozícia liraglutidu bola u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížená o 13–23 % v porovnaní so zdravými pacientmi. Expozícia bola výrazne nižšia (44 %) u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughovo skóre >9).

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednou dávkou (0,75 mg) bola expozícia liraglutidu znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia liraglutidu bola znížená o 33 %, 14 %, 27 %, a 26 % u pacientov s miernou (klírens kreatinínu CrCl 50–80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 30–50 ml/min.) a závažnou (CrCl <30 ml/min.) poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia vyžadujúceho si dialýzu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti liraglutidu 3,0 mg sa hodnotili v klinických skúšaníach u dospievajúcich pacientov s obezitou vo veku od 12 do menej ako 18 rokov (134 pacientov, telesná hmotnosť 62-

178 kg). Expozícia liraglutidu u dospievajúcich (vek 12 do menej ako 18 rokov) bola podobná ako u dospelých s obezitou.

Farmakokinetické vlastnosti liraglutidu 3,0 mg sa hodnotili aj v klinických štúdiách u detí s obezitou vo veku od 6 do menej ako 12 rokov (59 pacientov, telesná hmotnosť 35-114 kg). Expozícia liraglutidu u detí (vo veku od 6 do menej ako 12 rokov) bola vyššia ako u dospelých a dospievajúcich. Po korekcii na telesnú hmotnosť bola expozičia podobná ako u dospelých a dospievajúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 2-ročných štúdiách sledovania karcinogénneho potenciálu u potkanov a myší boli pozorované tumory C-buniek štítnej žľazy bez smrtiacich účinkov. U potkanov sa nesledovala hodnota NOAEL (no observed adverse affect level – úroveň, kedy nie sú pozorované žiadne nežiaduce účinky). Tieto tumory neboli pozorované u opíc liečených 20 mesiacov. Výsledky u hlodavcov sú spôsobené ne-genotoxickým mechanizmom sprostredkovaným špecifickým receptorom pre GLP-1, na ktorý sú zvlášť citlivé hlodavce. Je pravdepodobné, že význam u ľudí bude nízky, ale nedá sa úplne vylúčiť. Žiadne ďalšie tumory súvisiace s liečbou neboli zistené.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu okrem mierne zvýšenej predčasnej embryonálnej úmrtnosti pri najvyššej dávke. Podávanie liraglutidu v strednej gestačnej fáze spôsobilo pokles telesnej hmotnosti matky a spomalenie fetálneho rastu s nejednoznačnými účinkami na rebrá u potkanov a kostrovú variabilitu u králikov. U potkanov bol po expozičii liraglutidu spomalený neonatálny rast, pričom v skupine s vysokou dávkou tento stav pretrval aj v období po odstavení mláďaťa. Nie je známe, či je spomalený rast mláďat spôsobený zníženým príjmom materského mlieka v dôsledku priameho účinku GLP-1 alebo zníženou produkciou materského mlieka v dôsledku zníženého prísunu kalórií.

U juvenilných potkanov spôsobil liraglutid pri klinicky významných expozičiiach oneskorené pohlavné dozrievanie u samcov aj samíc. Tieto oneskorenia nemali žiadny vplyv na fertilitu ani reprodukčnú kapacitu oboch pohlaví ani na schopnosť samíc udržať tehotenstvo.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
propylénglykol
fenol
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Látky pridané k lieku Sudaclin môžu spôsobiť degradáciu liraglutidu. Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom použití: 1 mesiac

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C–8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Po prvom použití: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C alebo uchovávajúte v chladničke (2 °C–8 °C).
Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Náplň (číre sklo typu 1) s piestom (brómobutyl) a laminátovým gumovým uzáverom (brómobutyl/polyizopren) v naplnenom viacdávkovom pere na jednorazové použitie s telom pera vyrobeným z polypropylénu, polyacetátu a akrylonitrilbutadiénstyrénu, polybutyléntereftalátu a polyuretánu a uzáverom pera vyrobeným z polypropylénu.

Každé pero obsahuje 3 ml roztoku a slúži na podanie 30 dávok po 0,6 mg, 15 dávok po 1,2 mg, 10 dávok po 1,8 mg, 7 dávok po 2,4 mg alebo 6 dávok po 3,0 mg.

Veľkosť balenia je 1, 3, 5 alebo 10 naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok sa nemá používať, ak nie je číry a bezfarebný.

Sudaclin sa nemá používať, ak bol zmrazený.

Pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami s dĺžkou do 8 mm a hrúbkou do 32G.

Ihly nie sú súčasťou balenia.

Pacient má byť upozornený, aby ihlu po každom podaní injekcie zlikvidoval, a aby pero uchovával bez nasadenej ihly. Tým sa zabráni kontaminácii, infekcii a vytekaniu. Zaisť sa tým aj presnosť dávkovania.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

08/0052/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. marca 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026