

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ejulir 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 a osmolalita medzi 250 a 320 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Dospelí

Ejulir je určený na použitie ako doplnok k redukčnej diéte a zvýšenej fyzickej aktivite pri regulácii telesnej hmotnosti u dospelých pacientov s východiskovým indexom telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obezitou) alebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  až  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (nadváhou) 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 Ejulirom 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 ( $\geq 12$ rokov)

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

- obezitou (BMI zodpovedajúci  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  pre dospelých podľa medzinárodných hraničných hodnôt)\* a
- telesnou hmotnosťou nad 60 kg.

Liečba Ejulirom sa má prerušiť a prehodnotiť, ak pacienti nestratili najmenej 4 % svojho BMI skóre 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 tabuľku 1), v súlade s dizajnom klinického 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 <sup>2</sup> 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 < 12 rokov)

Ejulir je indikovaný ako doplnok k zdravej výžive a zvýšenej fyzickej aktivite na reguláciu telesnej 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 skóre alebo BMI z-skóre, liečba liekom Ejulir 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 BMI (telesná hmotnosť v kg/výška v m<sup>2</sup>) 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

Začiatková 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**

|                                      | <b>Dávka</b>  | <b>Týždne</b> |
|--------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Zvyšovanie dávky<br/>4 týždne</b> | <b>0,6 mg</b> | <b>1</b>      |
|                                      | <b>1,2 mg</b> | <b>1</b>      |
|                                      | <b>1,8 mg</b> | <b>1</b>      |
|                                      | <b>2,4 mg</b> | <b>1</b>      |
| <b>Udržiavacia dávka</b>             | <b>3,0 mg</b> |               |

#### Dospievajúci (≥ 12 rokov)

U dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov sa má používať podobný postup zvyšovania dávky ako u dospelých (pozri tabuľku 3). Dávka sa má zvyšovať 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 používať podobný postup zvyšovania dávky ako u dospelých (pozri tabuľku 3). Dávka sa má zvyšovať až do dosiahnutia 3,0 mg (udržiavacia dávka) alebo do dosiahnutia maximálnej tolerovanej dávky. 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 podávať a má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou v režime jedna dávka 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

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

Pri začatí liečby Ejulirom sa má zvážiť zníženie dávky súbežne podávaného inzulínu alebo stimulantov tvorby inzulínu (napr. deriváty sulfonfylmočoviny), 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  $\geq 30$  ml/min). Používanie Ejuliru 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 Ejuliru 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 dospievajúcich a detí vo veku od 6 rokov a starších. Účinnosť a bezpečnosť liraglutidu u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

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

Ejulir sa podáva jedenkrát denne v akomkoľvek čase, nezávisle od jedla. Môže sa podávať do oblasti brucha, stehna alebo hornej časti paže. Miesto podávania injekcie a čas podávania sa môže meniť bez úpravy dávky. Avšak, je vhodnejšie, keď sa Ejulir 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**

Precitlivenosť 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.

#### Osobitné skupiny pacientov

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 endokrínologického 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 nebol v súvislosti s reguláciou telesnej hmotnosti sledovaný u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, pri používaní u týchto pacientov je potrebná opatrnosť (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 nežiaducimi 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 so sulfonylmočovinou môže byť zvýšené riziko hypoglykémie. Riziko hypoglykémie sa môže zmenšiť znížením dávky inzulínu a/alebo sulfonylmočoviny.

#### Pediatrická populácia

U dospievajúcich (vo veku  $\geq 12$  rokov) liečených liraglutidom boli hlásené epizódy klinicky významnej hypoglykémie. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch hypoglykémie a o príslušných opatreniach.

### Hyperglykémia u pacientov s diabetom mellitus liečených inzulínom

Ejulir 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

Ejulir 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 súbežne 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*, medzinárodný normalizovaný pomer).

### Paracetamol (acetaminofén)

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície paracetamolu po podaní jednorazovej dávky 1 000 mg. Hodnota  $C_{\text{max}}$  paracetamolu sa znížila o 31 % a stredná hodnota  $t_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  atorvastatínu znížila o 38 % a stredná hodnota  $t_{\text{max}}$  sa oneskorila z 1 na 3 hodiny.

### Grizeofulvín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície grizeofulvínu po podaní jednorazovej dávky 500 mg grizeofulvínu. Hodnota  $C_{\text{max}}$  grizeofulvínu sa zvýšila o 37 %, zatiaľ čo stredná hodnota  $t_{\text{max}}$  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 Ejulir nemá používať počas dojčenia.

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu:

Bezpečnosť Ejuliru bola hodnotená 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 najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby Ejulírom gastrointestinálne reakcie (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 nasledovne: 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 (frekvencia sa nedá 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                                              |                       |                    |
| Psychiatrické poruchy                |                                        | Nespavosť**                                                                                                                                |                                                           |                       |                    |
| Poruchy nervového systému            | Bolesť hlavy                           | Závrat<br>Porucha chuti                                                                                                                    |                                                           |                       |                    |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti    |                                        |                                                                                                                                            | Tachykardia                                               |                       |                    |
| Poruchy gastro-intestinálneho traktu | Nauzea<br>Vracanie<br>Hnačka<br>Zápcha | Sucho v ústach<br>Dyspepsia<br>Gastritída<br>Gastroezofágový reflux<br>Abdominálna bolesť<br>Nadúvanie<br>Grkanie<br>Abdominálna distenzia | Pankreatitída***<br>Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka**** |                       | Črevná obštrukcia† |
| Poruchy pečene a žlčových ciest      |                                        | Cholelitiáza***                                                                                                                            | Cholecystitída**<br>*                                     |                       |                    |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva    |                                        | Vyrážka                                                                                                                                    | Urtikária                                                 |                       | Kožná amyloidóza   |

|                                            |  |                                                         |           |                                                      |  |
|--------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------|--|
| Poruchy obličiek a močových ciest          |  |                                                         |           | Akútne zlyhanie obličiek<br>Porucha funkcie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Reakcie v mieste podávania injekcie<br>Asténia<br>Únava | Malátnosť |                                                      |  |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia           |  | Zvýšená hladina lipázy<br>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 sulfonfylmočovinou. 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 sulfonfylmočovinou, 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 obéznymi 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 (*oral antidiabetic drugs*, OAD) 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, ktorým sa podávalo placebo. U pacientov súbežne liečených sulfonfylmočovinou hlásilo dokumentované symptomatické udalosti hypoglykémie 60,9 % pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg/deň a 60,0 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

### Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

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

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov sa môže pri liečbe liraglutidom prejavíť viac gastrointestinálnych účinkov.

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

### Akútne zlyhávanie obličiek

U pacientov liečených agonistami GLP-1 receptora bolo pozorované akútne zlyhávanie 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 vymizla.

### 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 s liraglutidom vymizla.

### Kožná amyloidóza

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

### Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní vykonanom u dospievajúcich s obezitou vo veku 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. Vracanie 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 dospievajúcimi aj dospelými, pričom u detí sa v porovnaní s dospievajúcimi 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 hypoglykémiu.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy GLP (glukagónu podobný peptid)-1-receptora  
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 myší 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 zmierňovaním 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

glykémiou. 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 ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) alebo s nadváhou ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) s dyslipidémiou a/alebo hypertenziou bolo rozdelených podľa prítomnosti prediabetu pri skríningu a východiskovej hodnote BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  alebo  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ). 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 ( $\text{HbA}_{1c}$  v rozsahu 7 – 10 %). Základná liečba na začiatku štúdie zahŕňala len diétu a cvičenie, metformín, sulfonylmočovinu 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  $\geq 5 \%$  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  $\geq 5 \%$  a  $> 10 \%$  s liraglutidom, ako s placebom (tabuľky 4 – 6). 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 4 – 8 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  $\geq 5 \%$  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  $\geq 5 \%$  po 12 týždňoch. Počas štúdie 2 dosiahlo 50,4 % pacientov úbytok telesnej hmotnosti  $\geq 5 \%$  po 12 týždňoch. S pokračujúcou liečbou liraglutidom sa u 86,2 % týchto včasne reagujúcich pacientov predpokladá dosiahnutie úbytku telesnej hmotnosti  $\geq 5 \%$  a u 51 % sa predpokladá dosiahnutie úbytku telesnej hmotnosti  $\geq 10 \%$  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

(9,7 % u mužov a 11,6 % u žien). U pacientov, ktorí dosiahli úbytok telesnej hmotnosti < 5 % po 12 týždňoch s liečebnou dávkou liraglutidu je podiel pacientov, ktorí nedosahujú úbytok telesnej hmotnosti  $\geq 10$  % po 1 roku 93,4 %.

### Glykemická kontrola

Liečba liraglutidom výrazne zlepšuje glykemické parametre v rámci jednotlivých sub-populácií s normoglykémiou, prediabetom a s diabetom mellitus 2. typu. Počas 56-týždňového obdobia štúdie 1 sa diabetes mellitus 2. typu rozvinul u menšieho počtu pacientov liečených liraglutidom v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (0,2 % oproti 1,1 %). U viac pacientov s prediabetom na začiatku štúdie bol prediabetes reverzibilný v porovnaní s pacientmi s placebom (69,2 % oproti 32,7 %). Počas 160-týždňového obdobia štúdie 1 bol primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov s nástupom diabetu mellitus 2. typu, hodnotený ako čas do nástupu. Počas liečby v týždni 160 bol diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu u 3 % pacientov liečených liraglutidom a u 11 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Odhadovaný čas nástupu diabetu mellitus 2. typu u pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg bol 2,7-krát dlhší (s 95 % intervalom spoľahlivosti [1,9; 3,9]) a pomer rizika vzniku diabetu mellitus 2. typu bol 0,2 v prospech liraglutidu vs. placebo.

### Kardiometabolické rizikové faktory

Pri liečbe s liraglutidom sa výrazne zlepšil systolický krvný tlak a znížil sa obvod pásu v porovnaní s placebom (tabuľky 5, 6 a 7).

### Index apnoe - hypopnoe (apnoea-hypopnoea index, AHI)

Liečba s liraglutidom výrazne znížila závažnosť obštrukčného spánkového apnoe pri vyhodnotení zmeny východiskovej hodnoty indexu AHI v porovnaní s placebom (tabuľka 8).

**Tabuľka 5 Štúdia 1: Zmeny telesnej hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrov oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni**

|                                                                                      | Liraglutid<br>N=2437)   | Placebo<br>(N=1225) | Liraglutid vs.<br>placebo |       |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|-------|------------------------|
| Telesná hmotnosť                                                                     |                         |                     |                           |       |                        |
| Východisková hodnota, kg (SD)                                                        | 106,3 (21,2)            | 106,3 (21,7)        | -                         |       |                        |
| Priemerná zmena v 56. týždni,<br>% (95 % CI)                                         | -8,0                    | -2,6                | -5,4** (-5,8; -5,0)       |       |                        |
| Priemerná zmena v 56. týždni,<br>kg (95 % CI)                                        | -8,4                    | -2,8                | -5,6** (-6,0; -5,1)       |       |                        |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti ≥ 5 % v 56.<br>týždni, % (95 % CI)  | 63,5                    | 26,6                | 4,8** (4,1; 5,6)          |       |                        |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti > 10 % v 56.<br>týždni, % (95 % CI) | 32,8                    | 10,1                | 4,3** (3,5; 5,3)          |       |                        |
| Glykémia a<br>kardiometabolické faktory                                              | Východisková<br>hodnota | Zmena               | Východisková<br>hodnota   | Zmena |                        |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                                                | 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 krvný tlak, mmHg                                                          | 123,0                   | -4,3                | 123,3                     | -1,5  | -2,8** (-3,6; -2,1)    |
| Diastolický krvný tlak, mmHg                                                         | 78,7                    | -2,7                | 78,9                      | -1,8  | -0,9* (-1,4; -0,4)     |
| Obvod pásu, cm                                                                       | 115,0                   | -8,2                | 114,5                     | -4,0  | -4,2** (-4,7; -3,7)    |

Analýza celého súboru. Pre telesnú hmotnosť, HbA<sub>1c</sub>, FPG, krvný tlak a obvod pásu sú východiskové hodnoty priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 56. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda

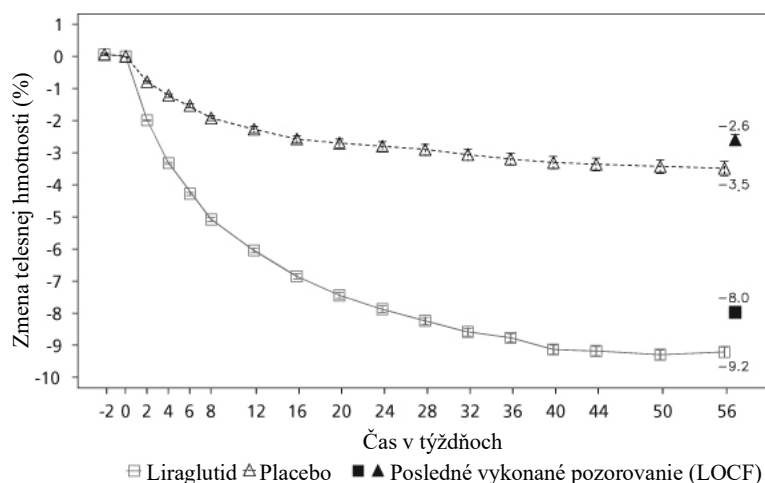
najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 56. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe. Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti  $\geq 5\%$  /  $> 10\%$  sú uvádzané odhadované pomery pravdepodobnosti. Chýbajúce hodnoty nasledujúce po východiskových hodnotách boli pripočítané na základe posledných 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**

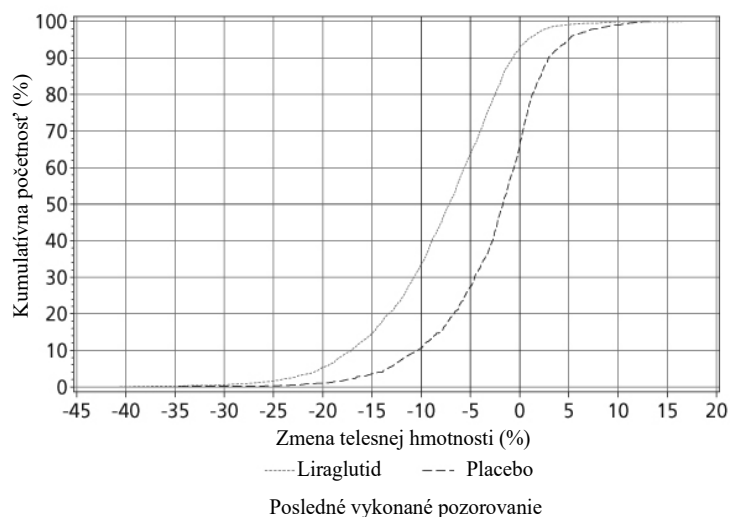
|                                                                                      | Liraglutid<br>(N=1472)       | Placebo<br>(N=738) | Liraglutid vs.<br>placebo    |       |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|-------|------------------------|
| <b>Telesná hmotnosť</b>                                                              |                              |                    |                              |       |                        |
| Východisková hodnota, kg (SD)                                                        | 107,6 (21,6)                 | 108,0 (21,8)       |                              |       |                        |
| Priemerná zmena v týždni 160, %<br>(95 % CI)                                         | -6,2                         | -1,8               | -4,3** (-4,9; -3,7)          |       |                        |
| Priemerná zmena v týždni 160, kg<br>(95 % CI)                                        | -6,5                         | -2,0               | -4,6** (-5,3; -3,9)          |       |                        |
| Podiel pacientov s úbytkom telesnej<br>hmotnosti ≥ 5% v týždni 160, % (95 %<br>CI)   | 49,6                         | 23,4               | 3,2** (2,6; 3,9)             |       |                        |
| Podiel pacientov s úbytkom telesnej<br>hmotnosti > 10 % v týždni 160, %<br>(95 % CI) | 24,4                         | 9,5                | 3,1** (2,3; 4,1)             |       |                        |
| <b>Glykémia a kardiometabolické faktory</b>                                          |                              |                    |                              |       |                        |
|                                                                                      | Východis-<br>ková<br>hodnota | Zmena              | Východis-<br>ková<br>hodnota | Zmena |                        |
| HbA1c, %                                                                             | 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<sub>1c</sub>, 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  $\geq 5\%$  /  $> 10\%$  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.

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



Pozorované hodnoty pacientov absolvujúcich všetky naplánované návštevy

**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<br>(N=412)   | Placebo<br>(N=211) | Liraglutid vs.<br>placebo |       |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|-------|---------------------|
| Telesná hmotnosť                                                                     |                         |                    |                           |       |                     |
| Východisková hodnota, kg (SD)                                                        | 105,6 (21,9)            | 106,7 (21,2)       | -                         |       |                     |
| Priemerná zmena v 56. týždni, %<br>(95 % CI)                                         | -5,9                    | -2,0               | -4,0** (-4,8; -3,1)       |       |                     |
| Priemerná zmena v 56. týždni, kg<br>(95 % CI)                                        | -6,2                    | -2,2               | -4,1** (-5,0; -3,1)       |       |                     |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti ≥ 5 %<br>v 56. týždni, % (95 % CI)  | 49,8                    | 13,5               | 6,4** (4,1; 10,0)         |       |                     |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti > 10 %<br>v 56. týždni, % (95 % CI) | 22,9                    | 4,2                | 6,8** (3,4; 13,8)         |       |                     |
| Glykémia a kardiometabolické<br>faktory                                              | Východisková<br>hodnota | Zmena              | Východisková<br>hodnota   | Zmena |                     |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                                                | 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<sub>1c</sub>, 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  $\geq 5$ / $> 10$  % 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<br>(N=180)   | Placebo<br>(N=179) | Liraglutid vs.<br>placebo |       |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|-------|---------------------|
| Telesná hmotnosť                                                                     |                         |                    |                           |       |                     |
| Východisková hodnota, kg (SD)                                                        | 116,5 (23,0)            | 118,7 (25,4)       | -                         |       |                     |
| Priemerná zmena v 32. týždni, %<br>(95 % CI)                                         | -5,7                    | -1,6               | -4,2** (-5,2; -3,1)       |       |                     |
| Priemerná zmena v 32. týždni, kg<br>(95 % CI)                                        | -6,8                    | -1,8               | -4,9** (-6,2; -3,7)       |       |                     |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti ≥ 5 %<br>v 32. týždni, % (95 % CI)  | 46,4                    | 18,1               | 3,9** (2,4; 6,4)          |       |                     |
| Podiel pacientov s úbytkom<br>telesnej hmotnosti > 10 %<br>v 32. týždni, % (95 % CI) | 22,4                    | 1,5                | 19,0** (5,7; 63,1)        |       |                     |
|                                                                                      | Východisková<br>hodnota | Zmena              | Východisková<br>hodnota   | Zmena |                     |
| Index apnoe – hypopnoe,<br>prípady/hodina                                            | 49,0                    | -12,2              | 49,3                      | -6,1  | -6,1* (-11,0; -1,2) |

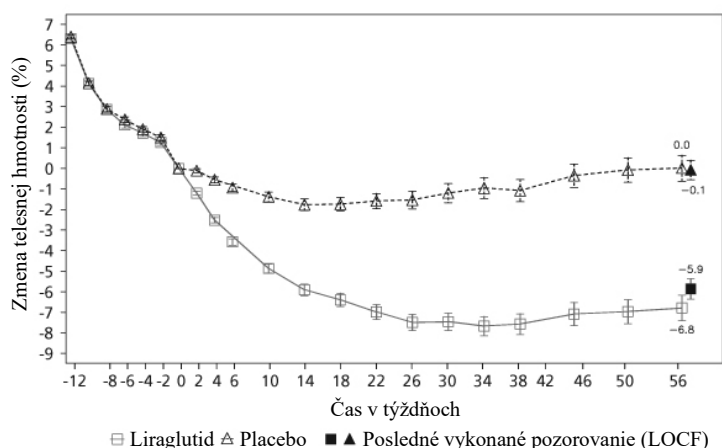
Analýza celého súboru. Východiskové hodnoty sú priemerné, zmeny oproti východiskovým hodnotám v 32. týždni sú odhadované priemerné hodnoty (metóda najmenších štvorcov) a liečebné kontrasty v 32. týždni sú odhadované rozdiely v liečbe (95 % CI). Pre podiel pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti  $\geq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

|                                                                                    | <b>Liraglutid<br/>(N=207)</b> | <b>Placebo<br/>(N=206)</b> | <b>Liraglutid vs.<br/>placebo</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 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 $\geq 5$ % 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  $\geq 5$ / $> 10$  % 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



Pozorované hodnoty pacientov absolvujúcich všetky naplánované návštevy

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

#### Imunogenicitá

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).

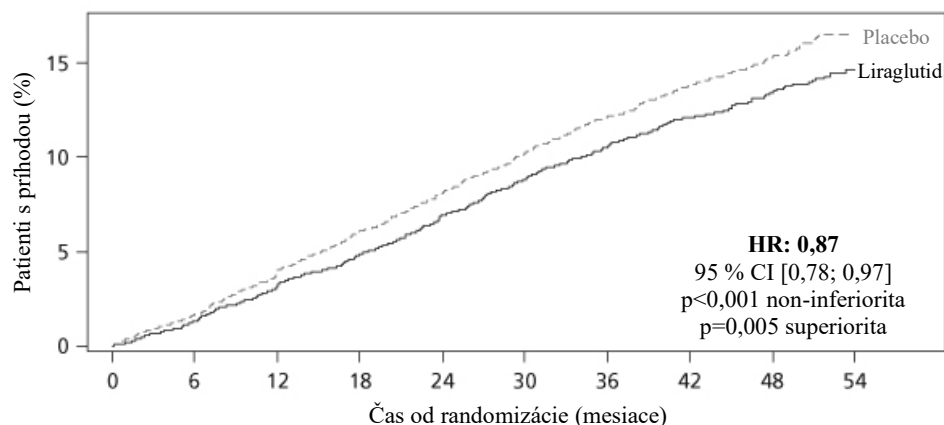
*The Liraglutid Effects and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) štúdia zahŕňala 9 340 pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu. Veľká väčšina z nich mala už potvrdené kardiovaskulárne ochorenie. Pacientom bol randomizovane priradený buď liraglutid 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/m<sup>2</sup>. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 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



| Riziková populácia |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Placebo            | 4672 | 4587 | 4473 | 4352 | 4237 | 4123 | 4010 | 3914 | 1543 | 407 |
| Liraglutid         | 4668 | 4593 | 4496 | 4400 | 4280 | 4172 | 4072 | 3982 | 1562 | 424 |

FAS: full analysis set (celý analyzovaný súbor).

#### Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej štúdii porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť liraglutidu oproti placebu pri chudnutí, u dospelých 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 placebu (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<br>(N=125) | Placebo<br>(N=126) | Liraglutid vs. placebo |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| <b>BMI SDS</b>                                               |                       |                    |                        |
| 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)    |
| <b>Telesná hmotnosť</b>                                      |                       |                    |                        |
| 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) |
| <b>BMI</b>                                                   |                       |                    |                        |
| Východisková hodnota, kg/m <sup>2</sup> (SD)                 | 35,3 (5,1)            | 35,8 (5,7)         | -                      |
| Priemer zmeny v 56. týždni, kg/m <sup>2</sup> (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 priermi (metóda najmenších štvorcov) a kontrasty liečby v 56. týždni sú odhadovanými rozdielmi v liečbe. Pre BMI SDS, hodnota v 56. týždni sú priemery, zmeny od 56. týždňa do 82. týždňa sú odhadovanými priermi (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 u 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**

|                                                                                            | <b>Liraglutid<br/>(N=56)</b> | <b>Placebo<br/>(N=26)</b> | <b>Liraglutid vs.<br/>placebo</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <b>BMI</b>                                                                                 |                              |                           |                                   |
| Priemerné východiskové BMI, kg/m <sup>2</sup> (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 $\geq$ až 5 % v 56. týždni, OR (95 % CI) | 46,2 %                       | 8,7 %                     | 6,27 (1,36; 28,79)                |
| <b>Telesná hmotnosť</b>                                                                    |                              |                           |                                   |
| 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 šancí.

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 vyhľadaných 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 obéznych pacientov (BMI 30 – 40 kg/m<sup>2</sup>) 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 [<sup>3</sup>H]-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 [<sup>3</sup>H]-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.

### Osobitné skupiny pacientov

#### 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 jednorazovou 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 (Childovo-Pughovo skóre > 9).

#### Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovou 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 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 expozícia 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 expozícii 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 expozíciách 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 Ejuliru 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**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávať v mrazničke.

*Po prvom použití:* Uchovávať pri teplote do 30 °C alebo uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Náplň (číre sklo typu I) s piestom (brómobutyl) a laminátovým gumovým uzáverom (brómobutyl/polyizoprén), umiestnená v naplnenom viacdávkovom jednorazovom pere. Telo pera je vyrobené z polypropylénu, polyacetátu, akrylonitrilbutadiénstyrenu, polybutyléntereftalátu a polyuretánu a uzáver pera je vyrobený 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 a 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.

Ejulir 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. Zaistí 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 REGISTRÁCII**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

08/0053/26-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 02. marca 2026

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026