

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plyzari 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

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

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

Dospívající (≥ 12 let)

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

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

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

*Hraniční hodnoty BMI podle IOTF pro obezitu podle pohlaví mezi 12–18 lety (viz tabulka 1):

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

Věk (roky)	BMI odpovídající 30 kg/m ² pro dospělé podle mezinárodních hraničních hodnot	
	Muži	Ženy
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Počáteční dávka je 0,6 mg jednou denně. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně jednotýdenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost (viz tabulka 2). Pokud není navýšení na vyšší dávku během dvou po sobě jdoucích týdnů dobře snášeno, zvažte ukončení léčby. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují.

Tabulka 2 Schéma navyšování dávky

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

Dospívající (≥ 12 let)

U dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 2). Dávka má být zvyšována až do dosažení 3,0 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují.

Zmeškané dávky

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

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

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

Při zahájení podávání přípravku Plyzari má být zvaženo snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagogu inzulínu (např. derivátů sulfonfylmočoviny), aby se snížilo riziko hypoglykemie.

K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagogu inzulínu je nutné monitorování glykémie pacientem (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Plyzari se nedoporučuje pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Plyzari se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících ve věku od 12 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Plyzari u dětí mladších 12 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

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

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

Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

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

Pacienti se srdečním selháním

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

Zvláštní populace

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

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

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

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

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

Pankreatitida

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

Cholelitiáza a cholecystitida

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

Onemocnění štítné žlázy

V klinických studiích u diabetu 2. typu byly hlášeny nežádoucí příhody související se štítnou žlázou, jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto má být u těchto pacientů používán s opatrností.

Srdeční frekvence

V klinických hodnoceních bylo u liraglutidu pozorováno zvýšení srdeční frekvence (viz bod 5.1). Srdeční frekvenci je nutné pravidelně sledovat v souladu s běžnou klinickou praxí. Pacienti musí být informováni o příznacích zvýšené srdeční frekvence (palpitací nebo pocitu prudkého bušení srdce v klidu).

U pacientů, kteří mají klinicky významné trvalé zvýšení klidové srdeční frekvence, je nutné léčbu liraglutidem ukončit.

Dehydratace

U pacientů léčených agonisty GLP-1 receptoru byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. Pacienti léčení liraglutidem musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby depleci tekutin zabránili.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu

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

Pediatrická populace

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

Hyperglykemie u pacientů s diabetem mellitem léčených inzulínem

U pacientů s diabetem mellitem nesmí být přípravek Plyzari používán jako náhrada za inzulín. U pacientů se závislostí na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

Warfarin a další kumarinové deriváty

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

Paracetamol (acetaminofen)

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

Atorvastatin

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

Griseofulvin

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

Digoxin

Podání jednorázové dávky 1 mg digoxinu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC digoxinu o 16 %, hodnota $C_{\max}$ byla snížena o 31 %. Medián $t_{\max}$ digoxinu byl zpožděn z 1 hod na 1,5 hod. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky digoxinu.

Lisinopril

Podání jednorázové dávky 20 mg lisinoprilu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC lisinoprilu o 15 %, hodnota $C_{\max}$ byla snížena o 27 %. Medián $t_{\max}$ lisinoprilu byl při podávání liraglutidu zpožděn z 6 hod na 8 hod. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky lisinoprilu.

Perorální antikoncepční přípravky

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Liraglutid se nemá během těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, musí být léčba liraglutidem ukončena.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Plyzari nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zejména během prvních 3 měsíců léčby přípravkem Plyzari se však mohou vyskytnout závratě. Pokud se závratě objeví, je třeba řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u dospělých. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u dospělých

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie*	dehydratace		
Psychiatrické poruchy		insomnie**			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě dysgeuzie			
Srdeční poruchy			tachykardie		
Gastrointestinální poruchy	nauzea zvracení průjem zácpa	sucho v ústech dyspepsie gastritida gastroezofageální refluxní choroba bolest břicha v epigastriu nadýmání říhání distenze břicha	pankreatitida*** zpožděné vyprazdňování žaludku****		intestinální obstrukce†
Poruchy jater a žlučových cest		cholelitiáza***	cholecystitida***		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	kopřivka		Kožní amyloidóza
Poruchy ledvin a močových cest				akutní selhání ledvin porucha funkce ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		reakce v místě vpichu astenie únava	malátnost		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Vyšetření		zvýšené hladiny lipázy zvýšené hladiny amylázy			

*Hypoglykemie (na základě příznaků hlášených samotnými pacienty a nepotvrzených měření hladiny glukózy v krvi) hlášená u pacientů bez diabetu mellitu 2. typu léčených injekčním liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením. Další informace naleznete v části „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

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

***Viz bod 4.4.

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

†Nežádoucí účinek z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Hypoglykemie u pacientů bez diabetu mellitu 2. typu

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

Hypoglykemie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených liraglutidem ve formě injekce v kombinaci s dietou a cvičením byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující pomoc další osoby) u 0,7 % pacientů léčených liraglutidem ve formě injekce a pouze u pacientů léčených souběžně deriváty sulfonylmočoviny. Rovněž byla u těchto pacientů zdokumentována symptomatická hypoglykemie (u 43,6 % pacientů léčených liraglutidem a u 27,3 % pacientů užívajících placebo). U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni deriváty sulfonylmočoviny, hlásilo 15,7 % pacientů léčených liraglutidem a 7,6 % pacientů užívajících placebo zdokumentované symptomatické hypoglykemické příhody (definované jako hladina glukózy v plazmě $\leq 3,9$ mmol/l doprovázená příznaky).

Hypoglykemie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených inzulinem

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

Gastrointestinální nežádoucí účinky

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

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

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

Akutní selhání ledvin

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

Alergické reakce

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

Reakce v místě vpichu

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

Tachykardie

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

Kožní amyloidóza

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

Pediatrická populace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Liraglutid je acylovaný analog lidského peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1) se sekvencí aminokyselin s 97% homologií k endogennímu lidskému GLP-1. Liraglutid se váže na receptor GLP-1 a aktivuje jej.

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

- **Klinické hodnocení 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes – 1 839):** Celkem 3 731 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) s dyslipidemií a/nebo hypertenzí bylo rozděleno dle prediabetického stavu v době screeningu a dle výchozí hodnoty BMI ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Všechny 3 731 pacientů bylo randomizováno k 56týdenní léčbě a 2 254 pacientů s prediabetem při screeningu byli randomizováni ke 160týdenní léčbě. Po obou obdobích léčby následovalo 12týdenní období následného sledování s vysazením přípravku/placeba. Základem léčby pro všechny pacienty byla změna životního stylu v podobě diety omezující příjem energie a cvičení pod odborným vedením. 56týdenní část klinického hodnocení 1 hodnotila úbytek tělesné hmotnosti u všech 3 731 randomizovaných pacientů (2 590 pacientů klinické hodnocení dokončilo).

- 160týdenní část klinického hodnocení 1 hodnotila dobu do nástupu diabetu 2. typu u 2 254 randomizovaných pacientů s prediabetem (1 128 pacientů klinické hodnocení dokončilo).
- **Klinické hodnocení 2 (SCALE Diabetes – 1 922):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující hmotnostní úbytek u 846 randomizovaných pacientů s obezitou nebo nadváhou (628 pacientů hodnocení dokončilo) s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu (HbA_{1c} v rozmezí 7–10 %). Základní léčba na začátku klinického hodnocení byla buď pouze dieta a cvičení samotné či v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylmočoviny, glitazonem a to buď s jediným z těchto přípravků, nebo v jakékoliv kombinaci zde uvedeného.
 - **Klinické hodnocení 3 (SCALE Sleep apnoea – 3 970):** 32týdenní klinické hodnocení posuzující závažnost spánkové apnoe a hmotnostní úbytek u 359 randomizovaných pacientů s obezitou (276 pacientů hodnocení dokončilo) se středně těžkou nebo těžkou obstrukční spánkovou apnoí.
 - **Klinické hodnocení 4 (SCALE Maintenance – 1 923):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující zachování tělesné hmotnosti a hmotnostní úbytek u 422 randomizovaných pacientů s obezitou nebo nadváhou (305 pacientů hodnocení dokončilo) a hypertenzí nebo dyslipidemií s předcházejícím úbytkem hmotnosti ≥ 5 % vyvolaným nízkokalorickou stravou.

Tělesná hmotnost

Ve všech hodnocených skupinách bylo u obézních pacientů / pacientů s nadváhou dosaženo většího hmotnostního úbytku s liraglutidem v porovnání s placebem. Napříč hodnocenými populacemi dosáhlo vyšší procento pacientů $\geq 5\%$ a $> 10\%$ hmotnostního úbytku s liraglutidem než s placebem (tabulky 4–6). Ve 160týdenní části klinického hodnocení 1 docházelo k úbytku tělesné hmotnosti zejména během prvního roku a tento úbytek přetrvával po celou dobu 160 týdnů. V klinickém hodnocení 4 si hmotnostní úbytek dosažený před zahájením léčby liraglutidem udrželo více pacientů (81,4 %) než u placeba (48,9 %). Konkrétní údaje o hmotnostním úbytku, respondérech, časovém průběhu a kumulativní distribuci změny hmotnosti (%) pro klinická hodnocení 1–4 jsou uvedeny v tabulkách 4–8 a na obrázcích 1, 2 a 3.

Hmotnostní úbytek po 12 týdnech léčby liraglutidem (3,0 mg)

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

Kontrola hladin glukózy v krvi

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

Kardiometabolické rizikové faktory

Léčba liraglutidem významně zlepšila systolický krevní tlak a obvod pasu v porovnání s placebem (tabulka 4, 5 a 6).

Apnoe-hypopnoe index (AHI)

Léčba liraglutidem významně snížila závažnost obstrukční spánkové apnoe vyhodnocenou na základě změny z výchozí hodnoty AHI v porovnání s placebem (tabulka 7).

Tabulka 4 Klinické hodnocení 1: Změny tělesné hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrů oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu

	Injekce liraglutidu (n = 2 437)	Placebo (n = 1 225)	Injekce liraglutidu vs. placebo		
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95 % CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Procento pacientů s úbytkem ≥ 5 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95 % CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Procento pacientů s úbytkem ≥ 10 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95 % CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glykémie a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/L	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolický krevní tlak, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolický krevní tlak, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obvod pasu, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (získané metodou nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry šancí. Chybějící hodnoty po začátku klinického hodnocení byly imputovány pomocí přenesených posledních pozorování (Last Observation Carried Forward).

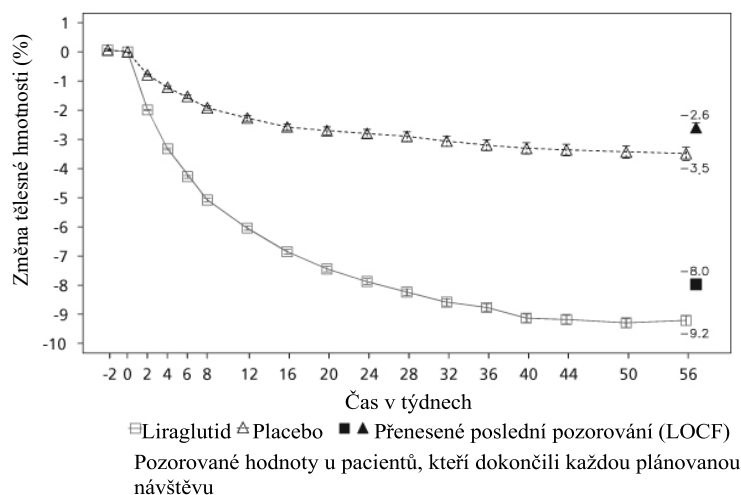
*p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 5 Klinické hodnocení 1: Změny tělesné hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrů oproti výchozí hodnotě ve 160. týdnu

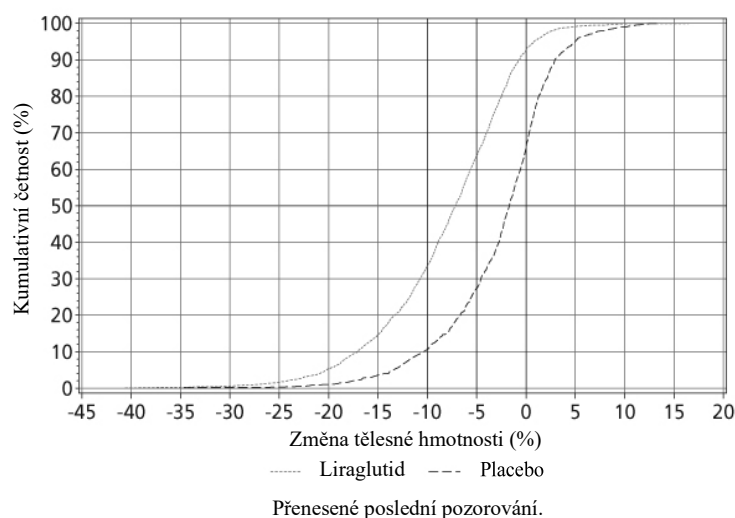
	Injekce liraglutidu (n = 1 472)	Placebo (n = 738)	Injekce liraglutidu vs. placebo		
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Průměrná změna ve 160. týdnu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Průměrná změna ve 160. týdnu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Procento pacientů s úbytkem ≥5% tělesné hmotnosti ve 160. týdnu, % (95% CI)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Procento pacientů s úbytkem >10% tělesné hmotnosti ve 160. týdnu, % (95% CI)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Glykémie a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolický krevní tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obvod pasu, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA1c, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty ve 160. týdnu jsou odhadované průměry (získané metodou nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty ve 160. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti $\geq 5/ > 10$ % jsou uváděny odhadované poměry šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly imputovány pomocí přenesených posledních pozorování.

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



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



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

Tabulka 6 Klinické hodnocení 2: Změny tělesné hmotnosti, glykémie a kardiometabolických parametrů oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu

	Injekce liraglutidu (n = 412)	Placebo (n = 211)	Injekce liraglutidu vs. placebo
Tělesná hmotnost			
Výchozí hodnota, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)
Procento pacientů s úbytkem ≥ 5 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)

Procento pacientů s úbytkem ≥ 10 %
tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI) 22,9 4,2 6,8** (3,4; 13,8)

Glykémie a kardiometabolické faktory	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/L	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolický krevní tlak, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Obvod pasu, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (získané metodou nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly imputovány pomocí přenesených posledních pozorování.

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

Tabulka 7 Klinické hodnocení 3: Změny tělesné hmotnosti a indexu apnoe-hypopnoe oproti výchozí hodnotě ve 32. týdnu

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

Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty ve 32. týdnu jsou odhadované průměry (získané metodou nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty ve 32. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly (95% CI). U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování. *p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti.

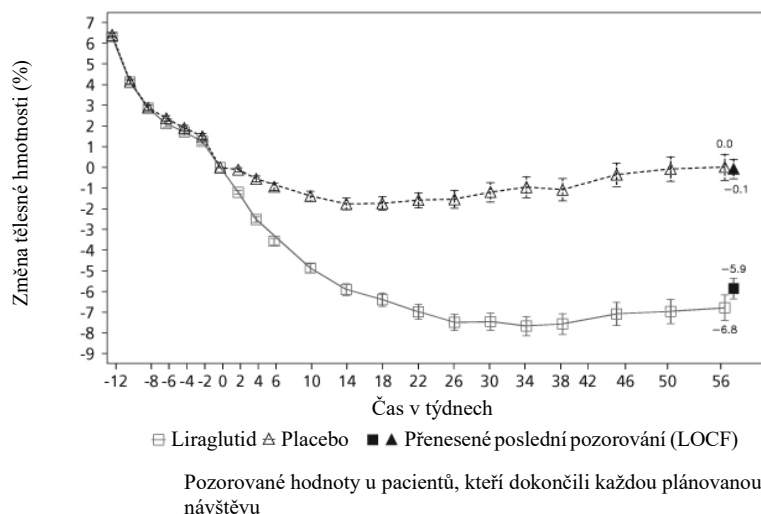
SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 8 Klinické hodnocení 4: Změny tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu

	Injekce liraglutidu (n = 207)	Placebo (n = 206)	Injekce liraglutidu vs. placebo
Výchozí hodnota, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95 % CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Procento pacientů s úbytkem ≥ 5 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Procento pacientů s úbytkem ≥ 10 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (získané metodou nejmenších čtverců) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované

léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / > 10 % jsou uváděny odhadované poměry šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování. $**p < 0,0001$. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka.



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

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

Imunogenita

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

Zhodnocení z kardiovaskulárního hlediska

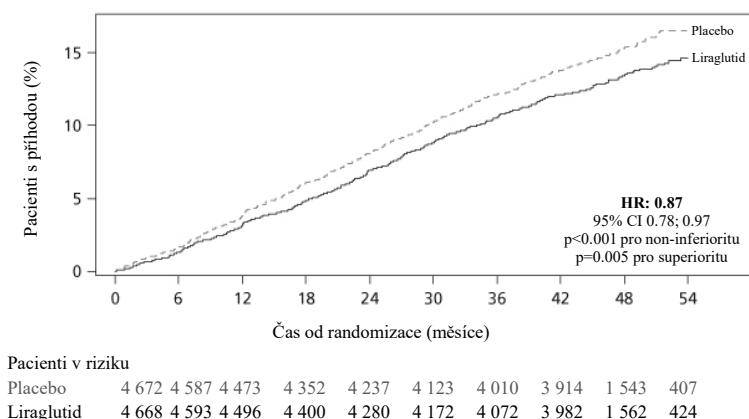
Závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) byly posouzeny externí nezávislou skupinou odborníků a definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s liraglutidem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

Klinické hodnocení LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) zahrnovalo 9 340 pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu. Výrazná většina těchto pacientů měla kardiovaskulární onemocnění. Pacienti byli randomizováni k užívání liraglutidu v denní dávce až 1,8 mg (4 668 pacientů) nebo placebo (4 672), v obou případech jako doplněk k základní léčbě v rámci standardu péče.

Délka expozice byla mezi 3,5 až 5 roky. Průměrný věk byl 64 let a průměrný BMI byl 32,5 kg/m². Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,7 a po 3 letech se zlepšila o 1,2 % u pacientů přiřazených k užívání liraglutidu a o 0,8 % u pacientů přiřazených k užívání placebo. Primární cílový parametr byl doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda.

Liraglutid v porovnání s placebem významně snižoval výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (příhod v rámci primárního cílového parametru, MACE) (3,41 na 100 pacientoroků u liraglutidu

vs. 3,90 na 100 pacientoroků u placeba) se snížením rizika o 13 %, HR 0,87 [0,78; 0,97] [95 %CI] ($p = 0,005$) – viz obrázek 4.



FAS: full analysis set (analýza všech pacientů)

Obrázek 4 Kaplanova-Meirova křivka doby do první MACE, FAS populace

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s liraglutidem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě obezity (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

V dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu v porovnání s placebem při hmotnostním úbytku u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou byl liraglutid po 56 týdnech léčby superiorní vůči placebu v redukci hmotnosti (hodnoceno jako skóre směrodatné odchylky BMI) (tabulka 9).

Větší část pacientů dosáhla $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ snížení BMI u liraglutidu než u placeba, stejně jako většího snížení průměrného BMI a tělesné hmotnosti (tabulka 9). Po 26týdenním období následného sledování s vysazením přípravku byl u liraglutidu v porovnání s placebem pozorován opětovný nárůst hmotnosti (tabulka 9).

Tabulka 9 Klinické hodnocení 4180: Změny tělesné hmotnosti a BMI oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu a změna BMI SDS od 56. do 82. týdne

	Injekce liraglutidu (n = 125)	Placebo (n = 126)	Injekce liraglutidu vs. placebo
BMI SDS			
Výchozí hodnota, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Průměrná změna v 56. týdnu (95% CI)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. týden, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Průměrná změna od 56. do 82. týdne, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)

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

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

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

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

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

Bylo provedeno 16týdenní dvojité zaslepené, 36týdenní nezaslepené klinické hodnocení s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost liraglutidu ve formě injekce u pediatrických pacientů s Prader-Willi syndromem a obezitou. Do klinického hodnocení bylo zařazeno 32 pacientů ve věku 12 až < 18 let (část A) a 24 pacientů ve věku 6 až < 12 let (část B). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání liraglutidu nebo placeba.

U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg bylo navýšování dávky zahájeno nižší dávkou 0,3 mg namísto 0,6 mg a dávka byla navýšována na maximální dávku 2,4 mg.

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

V tomto klinickém hodnocení nebyla zaznamenána žádná další bezpečnostní rizika.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem po subkutánním podání je 20–25 l (u osob s tělesnou hmotností přibližně 100 kg). Liraglutid se do velké míry váže na plasmatické proteiny (> 98 %).

Biotransformace

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

Eliminace

Liraglutid je endogenně metabolizován podobným způsobem jako velké bílkoviny, aniž by byl zjištěn určitý orgán jako hlavní cesta eliminace. Po podání dávky [³H]-liraglutidu nebyl intaktní liraglutid zjištěn v moči ani ve stolici. Močí nebo stolicí byla jako metabolity liraglutidu vyloučena pouze menší část podané radioaktivity (6 % a 5 %). Radioaktivita v moči a stolici byla vylučována hlavně během prvních 6–8 dnů a odpovídala třem méně významným metabolitům liraglutidu.

Průměrná clearance po subkutánním podání liraglutidu je přibližně 0,9–1,4 l/h s poločasem eliminace přibližně 13 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pohlaví

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

Etnický původ

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

Tělesná hmotnost

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice liraglutidu ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin v klinickém hodnocení s jednorázovou dávkou (0,75 mg) snížena. U pacientů s lehkou (clearance kreatininu CrCl 50–80 ml/min), středně těžkou (CrCl 30–50 ml/min) a těžkou (CrCl < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin a u terminálního stadia onemocnění ledvin vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidem snížena o 33 %, 14 %, 27 % a 26 % (v tomto pořadí).

Pediatrická populace

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

Farmakokinetické vlastnosti byly také hodnoceny v klinické farmakologické studii u pediatrické populace s obezitou ve věku 7–11 let (13 pacientů, tělesná hmotnost 54–87 kg).

Expozice spojená s dávkou 3,0 mg liraglutidu byla u dětí ve věku 7 až 11 let po korekci s ohledem na tělesnou hmotnost shledána srovnatelná s dospívajícími a dospělými s obezitou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve dvouletých studiích karcinogenity na potkanech a myších byly pozorovány neletální tumory C-buněk štítné žlázy. U potkanů nebyla pozorována NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Tyto tumory nebyly pozorovány u opic léčených po 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým a receptory zprostředkovaným mechanismem specifickým pro GLP-1, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly zjištěny.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu (E331)

Propylenglykol (E1520)

Fenol

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním použití: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Po prvním použití: Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C).
Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a může uvolnit dávku 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg.

Velikost balení: 1, 3 nebo 5 předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Plyzari se nemá používat v případě, že není čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý. Přípravek Plyzari se nemá používat v případě, že byl zmražen.

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

Jehly nejsou součástí balení.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 18/524/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2025