

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Victoza 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.

* Analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý izotonický roztok; pH = 8,15.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Z důvodu zlepšení gastrointestinální snášenlivosti je počáteční dávka 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují.

V případě, že je přípravek Victoza přidán k terapii sulfonamocovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonamocoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonamocovinou nebo thiazolidindionem je platná pouze pro dospělé pacienty.

Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonamocoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulinu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (věk > 65 let)

Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza u těchto pacientů se proto nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Victoza nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Přípravek Victoza se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikován subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace i doba aplikace injekce mohou být změněny bez úpravy dávkování. Je však výhodnější podávat přípravek Victoza přibližně ve stejnou denní dobu, která je pro pacienta nejvhodnější. Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Liraglutid není 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).

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

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

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena (viz body 4.8 a 5.1).

Onemocnění štítné žlázy

V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné

žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností.

Hypoglykemie

Pacienti, kterým je podáván liraglutid v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo inzulinem, mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.8). Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky sulfonylmočoviny nebo inzulinu.

Dehydratace

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

Pomocné látky

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

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 současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Studie interakcí neprokázaly žádné klinicky významné zpoždění absorpce, a proto není vyžadována úprava dávky. Několik pacientů léčených liraglutidem hlásilo nejméně jednu epizodu těžkého průjmu. Průjem může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků.

Warfarin a další deriváty kumarinu

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

Paracetamol

Liraglutid neměnil celkovou expozici paracetamolu po podání 1 000 mg v jedné dávce. Hodnota C_{max} paracetamolu byla snížena o 31 % a střední hodnota t_{max} byla zpožděna na 15 min. Při současném podávání paracetamolu není nutná žádná úprava dávkování.

Atorvastatin

Liraglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu v klinicky významné míře po podání 40 mg atorvastatinu v jedné dávce. Proto při podávání s liraglutidem není nutná žádná úprava dávky atorvastatinu. Při podávání s liraglutidem se hodnota C_{max} atorvastatinu snížila o 38 % a střední

hodnota t_{\max} se zpozdila z 1 hod na 3 hod.

Griseofulvin

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinu po podání 500 mg griseofulvinu v jedné dávce. 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 1 mg digoxinu v jedné dávce 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 20 mg lisinoprilu v jedné dávce 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 C_{\max} ethinyloestradiolu a levonorgestrelu o 12 a 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 současném podávání liraglutidu ovlivněn.

Inzulin

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

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Victoza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům má být doporučeno provést opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykemii, zvláště pokud je přípravek Victoza používán v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pěti velkých dlouhodobých klinických studiích fáze 3a se více než 2 500 dospělých pacientů léčilo samotným přípravkem Victoza nebo v kombinaci s metforminem, sulfonylmočovinou (s metforminem nebo bez metforminu) nebo metforminem s rosiglitazonem.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené během fáze 3a dlouhodobých kontrolovaných klinických hodnocení, během studie LEADER (dlouhodobá klinická kardiovaskulární studie) a ze spontánních (postmarketingových) hlášení. Frekvence výskytu všech příhod byly vypočteny na základě jejich výskytu ve fázi 3a klinických hodnocení.

Frekvence výskytu jsou definovány takto: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zjištěné ve fázi 3a dlouhodobých kontrolovaných hodnocení, z dlouhodobé klinické kardiovaskulární studie (LEADER) a ze spontánních (postmarketingových) hlášení

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Nasofaryngitis Bronchitis			
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce	
Poruchy metabolismu		Hypoglykemie Anorexie	Dehydratace		

a výživy		Snížená chuť k jídlu			
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Dysgeuzie		
Srdeční poruchy		Zvýšená srdeční frekvence			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Dyspepsie Bolest břicha v epigastriu Zácpa Gastritis Nadýmání Distenze břicha Gastroezofageální refluxní choroba Břišní diskomfort Bolest zubů	Zpožděné vyprazdňování žaludku	Intestinální obstrukce	Pankreatitida (včetně nekrotizující pankreatitidy)
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza Cholecystitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Kopřivka Svědění		
Poruchy ledvin a močových cest			Porucha funkce ledvin Akutní selhání ledvin		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Reakce v místě vpichu	Malátnost		
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy* Zvýšené hladiny amylázy*			

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hypoglykemie

Většina potvrzených hypoglykemických epizod v klinických hodnoceních byla nezávažná. Hypoglykemické epizody pozorované v klinickém hodnocení liraglutidu použitým v monoterapii nebyly závažné. Závažná hypoglykemie se může vyskytnout méně často a byla pozorována hlavně tehdy, když byl liraglutid kombinován se sulfonylmočovinou (0,02 případů/pacientorok). Bylo pozorováno velmi málo epizod (0,001 případů/pacientorok) při podávání liraglutidu v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky, než je sulfonylmočovina. Riziko hypoglykemie při kombinované léčbě bazálním inzulínem a liraglutidem je nízké (1,0 příhoda na pacientorok, viz bod 5.1). Ve studii LEADER byly závažné hypoglykemické příhody u liraglutidu hlášeny oproti placebu s nižší četností výskytu (1,0 versus 1,5 příhody na 100 pacientoroků; odhadovaný poměr pravděpodobnosti 0,69 ([0,51 až 0,93]) (viz bod 5.1). U pacientů léčených premixovaným inzulínem na počátku a po dobu nejméně 26 následujících týdnů byl výskyt závažných hypoglykemií jak pro liraglutid, tak pro placebo

2,2 příhod na 100 pacientoroků.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Při kombinaci liraglutidu s metforminem hlásilo 20,7 % pacientů nejméně jednu epizodu nauzey a 12,6 % pacientů hlásilo nejméně jednu epizodu průjmu. Při kombinaci liraglutidu se sulfonylmočovinou hlásilo 9,1 % pacientů nejméně jednu epizodu nauzey a 7,9 % pacientů hlásilo nejméně jednu epizodu průjmu. Největší počet epizod byly lehké až středně závažné epizody a docházelo k nim v závislosti na dávce. S pokračující léčbou se frekvence a závažnost snižovala u většiny pacientů, kteří v počátku trpěli nauzeou.

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

Cholelitiáza a cholecystitida

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

Vysazení

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

Reakce v místě vpichu

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

Pankreatitis

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

Alergické reakce

Alergické reakce včetně kopřivky, vyrážky a svědění byly hlášeny po uvedení přípravku Victoza na trh.

Po uvedení přípravku Victoza na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí s dalšími příznaky jako hypotenze, palpitace, dušnost a edém. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s přípravkem Victoza bylo hlášeno několik případů (0,05 %) angioedému.

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

V případě předávkování má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována 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 analog GLP-1 s 97% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který se váže na receptor GLP-1 a aktivuje jej. Receptor GLP-1 je vazebným místem přirozeného GLP-1, endogenního inkretinového hormonu, který potencuje sekreci inzulínu závislou na glukóze pankreatickými beta buňkami. Na rozdíl od přirozeného GLP-1 má liraglutid u lidí farmakokinetický a farmakodynamický profil vhodný pro podávání jednou denně. Po subkutánním podání je protrahovaný profil účinku založen na třech mechanismech: na shlukování, které má za následek pomalou absorpci, na vazbě na albumin a na vyšší enzymatické stabilitě vůči enzymům dipeptidylpeptidáze -4 (DPP-4) a neutrální endopeptidáze (NEP), což vede k delšímu plasmatickému poločasů.

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

Ve studiích na zvířatech vedla periferní aplikace liraglutidu k vychytávání ve specifických oblastech mozku zapojených do regulace chuti k jídlu, kde liraglutid prostřednictvím specifické aktivace receptoru GLP-1 (GLP-1R) zvyšoval klíčové signály sytosti a snižoval klíčové signály hladu, čímž docházelo ke snižování tělesné hmotnosti.

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

Farmakodynamické účinky

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

hladiny glukózy v krvi nalačno i postprandiálně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jak zlepšení glykemické kontroly, tak i snížení kardiovaskulární morbidity a mortality jsou nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu.

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

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

Byly provedeny dodatečné studie s liraglutidem, zahrnující 1 901 pacienta ve čtyřech nezaslepených, randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (464, 658, 323 a 177 pacientů na klinickou studii), a jedna dvojitě zaslepená, randomizovaná kontrolovaná klinická studie s pacienty s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (279 pacientů).

Rozsáhlá kardiovaskulární studie (LEADER) byla rovněž prováděna s liraglutidem a to u 9 340 pacientů s diabetem mellitem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

• Kontrola glykemie

Monoterapie

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

Kombinace s perorálními antidiabetiky

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

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

	N	Průměrná výchozí hodnota HbA _{1c} (%)	Průměrná změna HbA _{1c} proti výchozí hodnotě (%)	Pacienti (%), kteří dosáhli HbA _{1c} <7%	Průměrná výchozí hmotnost (kg)	Průměrná změna hmotnosti proti výchozí hodnotě (kg)
Monoterapie						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ ; 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ ; 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/den	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ ; 30,8 ³	93,3	1,12
Přidání k metforminu (2 000 mg/den)						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ ; 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ ; 66,3 ²	88,0	-2,79**

Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ ; 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/den	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ ; 56,0 ²	89,0	0,95
Přidání ke glimepiridu (4 mg/den)						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ ; 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ ; 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ ; 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/den	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ ; 36,1 ²	80,6	2,11
Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + rosiglitazonu (4 mg dvakrát denně)						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48**	57,5 ¹	95,3	-1,02**
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48**	53,7 ¹	94,9	-2,02**
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + glimepiridu (4 mg/den)						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Inzulin glargin ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Přidání k SGLT2i⁵ ± metformin (≥1 500 mg/den)						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

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

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

⁵Přípravek Victoza přidáný k SGLT2i byl zkoumán ve všech schválených dávkách SGLT2i

⁴dávkování inzulinu glargin bylo otevřené a bylo prováděno podle Pokynu na úpravu dávky inzulinu glargin. Titraci dávky inzulinu glargin prováděli pacienti po proškolení zkoušejícím:

Pokyn na úpravu dávky inzulinu glargin

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

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

Kombinace s inzulinem

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

V klinické studii trvající 52 týdnů a zahrnující pacienty, kteří nedosáhli cílových hodnot glykemie léčbou samotnými liraglutidem a metforminem, mělo přidání inzulinu detemir k liraglutidu (v dávce 1,8 mg) a metforminu za následek snížení HbA_{1c} oproti výchozí hladině o 0,54 % ve srovnání s 0,20 % u kontrolní skupiny léčené liraglutidem v dávce 1,8 mg a metforminem. Úbytek tělesné hmotnosti zůstal zachován. Došlo k malému nárůstu ve výskytu lehkých hypoglykemických příhod (0,23 oproti 0,03 příhod na pacientoroky).

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

Použití u pacientů s poškozením funkce ledvin

Ve dvojitě zaslepené klinické studii srovnávající účinnost a bezpečnost liraglutidu oproti placebu (liraglutid podáván v dávce 1,8 mg jako přídatná léčba k inzulínu a/nebo PAD) u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a se středně těžkou poruchou funkce ledvin byl liraglutid superiorní ve srovnání s podáváním placeba, neboť po 26 týdnech snižoval HbA_{1c} (-1,05 % oproti -0,38 %).

Ve srovnání s placebem dosáhl při léčbě liraglutidem signifikantně vyšší počet pacientů HbA_{1c} pod 7 % (52,8 % oproti 19,5 %). V obou skupinách bylo pozorováno snížení tělesné hmotnosti: -2,4 kg u liraglutidu oproti -1,09 kg u placeba. V obou skupinách bylo srovnatelné riziko hypoglykemických příhod. Bezpečnostní profil liraglutidu byl obecně podobný jako v ostatních klinických studiích s liraglutidem.

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

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

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

- Plasmatická hladina glukózy nalačno

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

- Postprandiální glykemie

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

- Funkce beta buněk

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

- Tělesná hmotnost

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

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

- Kardiovaskulární zhodnocení

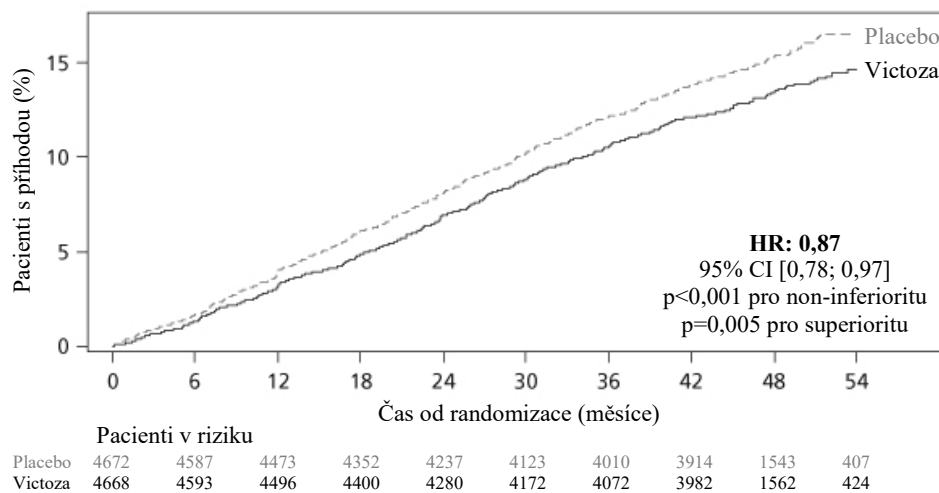
Post-hoc analýza závažných těžkých kardiovaskulárních nežádoucích příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) zahrnující data ze všech střednědobých a dlouhodobých studií (fáze 2 a 3, délka trvání od 26 do 100 týdnů) s 5 607 pacienty

(3 651 z nich bylo léčeno liraglutidem) prokázala nezvýšené kardiovaskulární riziko (poměr výskytu 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)) pro liraglutid oproti všem komparátorům.

Studie LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) byla multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie. 9 340 pacientů bylo randomizováno buď do větve s liraglutidem (4 668 pacientů) nebo s placebem (4 672 pacientů), v obou případech jako doplňková léčba ke standardní terapii HbA_{1c} a kardiovaskulárních (CV) rizikových faktorů. Primární výsledky či stav vitality na konci studie byly k dispozici u 99,7 % účastníků studie randomizovaných do větve s liraglutidem a u 99,6 % ve větvi s placebem. Doba sledování byla minimálně 3,5 roku až do maximální doby trvání 5 let. Populace ve studii zahrnovala pacienty ve věku ≥65 let (n=4 329) a ≥75 let (n=836) a rovněž pacienty s lehkou (n=3 907), středně těžkou (n=1 934) či těžkou (n=224) poruchou funkce ledvin. Průměrný věk byl 64 let a průměrný BMI byl 32,5 kg/m². Průměrná doba trvání diabetu byla 12,8 let.

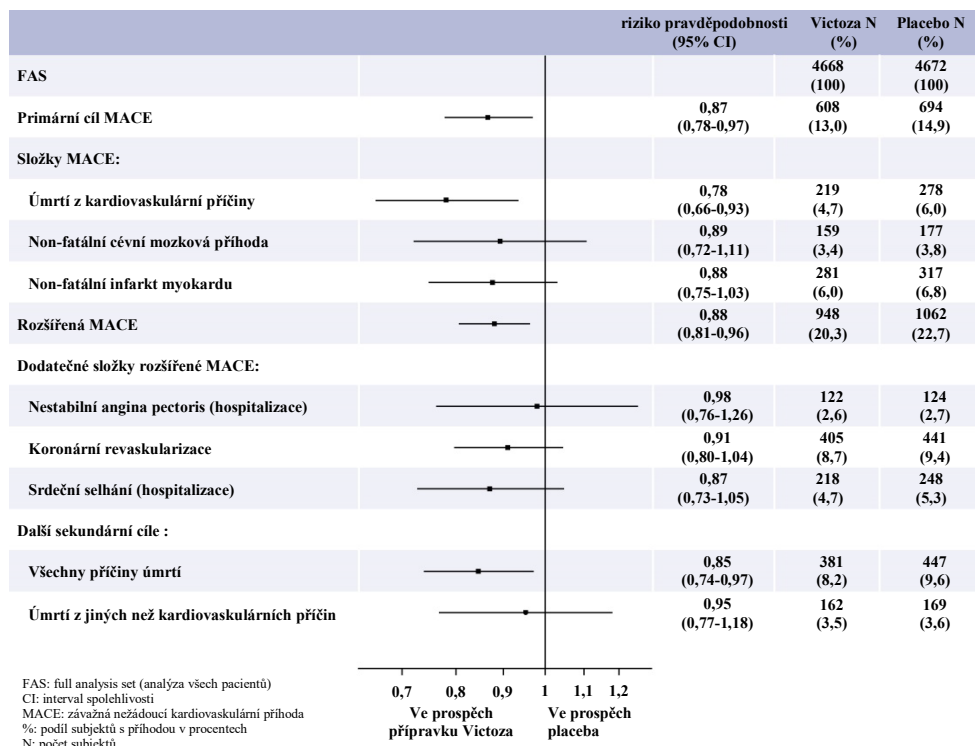
Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu jakékoli závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulární příčiny, non-fatální infarkt myokardu, non-fatální cévní mozková příhoda. Liraglutid byl lepší v prevenci MACE oproti placebu (obr. 1). Odhadované riziko pravděpodobnosti bylo trvale pod hodnotou 1 pro všechny 3 složky MACE.

Liraglutid také významně snižoval riziko rozšířené MACE (prvotní MACE, nestabilní angina pectoris vedoucí k hospitalizaci, koronární revaskularizace nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) a dalších sekundárních cílových parametrů (obr. 2).



FAS: full analysis set (analýza všech pacientů)

Obrázek 1: čas do první MACE, graf dle Kaplan Meiera – FAS populace



Obrázek 2: Čárový graf - analýza jednotlivých typů kardiovaskulárních příhod – FAS populace

U liraglutidu, jako doplňkové léčby ke standardní terapii, bylo pozorováno významné a trvalé snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě do 36. měsíce oproti placebu (-1,16 % oproti -0,77 %; odhadovaný léčebný rozdíl [ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]). Potřeba intenzifikace léčby inzulinem u pacientů doposud neléčených inzulinem byla v porovnání s placebem u liraglutidu snížena o 48 % při výchozí hodnotě (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Krevní tlak a tepová frekvence**

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

- Mikrovaskulární vyhodnocení**

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

- Imunogenicita**

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

Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené studii porovnávající účinnost a bezpečnost přípravku Victoza 1,8 mg s placebem jako přídatek k metforminu ± inzulin u dospívajících a dětí ve věku od 10 let s diabetem 2. typu, byl

přípravek Victoza lepší než léčba placebem při snižování HbA_{1c} po 26 týdnech (-1,06, [-1,65, 0,46]). Léčebný rozdíl HbA_{1c} byl 1,3 % po dalších 26 týdnech prodloužené otevřené studie, což potvrdilo trvalou kontrolu glykemie přípravkem Victoza.

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

Další klinické údaje

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

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

V otevřeném klinickém hodnocení srovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu v dávce 1,8 mg s lixisenatidem v dávce 20 µg u 404 pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou metforminem (průměrná hodnota HbA_{1c} 8,4 %) prokázal liraglutid superioritu k lixisenatidu snížením HbA_{1c} po 26 týdnech léčby (-1,83 % oproti -1,21 %, p<0,0001). Významně vyšší počet pacientů dosáhl hodnoty HbA_{1c} pod 7 % při léčbě liraglutidem v porovnání s lixisenatidem (74,2 % oproti 45,5 %, p<0,0001) a také cílové hodnoty HbA_{1c} ≤6,5 % (54,6 % oproti 26,2 %, p<0,0001). Snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno v obou větvích (-4,3 kg u liraglutidu a -3,7 kg u lixisenatidu). Gastrointestinální nežádoucí účinky byly hlášeny častěji při léčbě liraglutidem (43,6 % oproti 37,1 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce liraglutidu po subkutánním podání je pomalá a dosahuje maximální koncentrace za 8–12 hodin po podání. Zjištěná maximální koncentrace liraglutidu byla 9,4 nmol/l (průměrná tělesná hmotnost přibližně 73 kg) u subkutánní jednorázové dávky liraglutidu 0,6 mg. Po dávce 1,8 mg

liraglutidu dosáhla průměrná koncentrace liraglutidu v ustáleném stavu ($AUC_{\tau/24}$) přibližně 34 nmol/l (průměrná tělesná hmotnost přibližně 76 kg). Expozice liraglutidem se snižuje s rostoucí tělesnou hmotností. Expozice liraglutidem se zvyšovala úměrně dávce. Variační koeficient u jednoho subjektu pro AUC liraglutidu byl po podání jednorázové dávky 11 %. Absolutní biologická dostupnost liraglutidu po subkutánním podání je přibližně 55 %.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Po podání dávky liraglutidu značeného [3H] nebyl intaktní liraglutid zjištěn v moči ani ve stolici. Pouze menší část podané radioaktivity byla vyloučena jako metabolity liraglutidu močí nebo stolicí (6 % a 5 %). Radioaktivita v moči a stolici byla vylučována hlavně během prvních 6–8 dnů a odpovídala třem méně významným metabolitům liraglutidu.

Průměrná clearance po subkutánním podání jednorázové dávky liraglutidu je přibližně 1,2 l/h s poločasem eliminace přibližně 13 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Pohlaví

Podle výsledků analýzy populačních farmakokinetických dat u mužských a ženských pacientů a farmakokinetické studie na zdravých subjektech nemá pohlaví žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Etnický původ

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

Obezita

Populační farmakokinetické analýzy ukazují, že body mass index (BMI) nemá významný vliv na farmakokinetiku liraglutidu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika liraglutidu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater ve studii s jednorázovou dávkou. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice liraglutidem 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 liraglutidem ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin snížena. U pacientů s lehkou (clearance kreatininu CrCl 50–80 ml/min), středně těžkou (CrCl 30–50 ml/min) a těžkou (CrCl <30 ml/min) poruchou funkce ledvin a u terminálního selhání ledvin vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidem snížena o 33 %, 14 %, 27 % a 26 %.

Podobně ve 26týdenní klinické studii s pacienty s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30–59 ml/min, viz bod 5.1) byla expozice liraglutidu o 26 % nižší v porovnání se samostatnou klinickou studií, v níž byli zahrnuti pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu s normální funkcí ledvin či s lehkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve dvouletých studiích karcinogenicity na potkanech a myších byly pozorovány nonletální tumory C-buněk štítné žlázy. U potkanů nebyl pozorován NOAEL (No observed adverse effect level). Tyto tumory nebyly pozorovány u opic léčených po 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny nongenotoxickým a receptory zprostředkovaným mechanismem specifickým pro GLP-1, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly zjištěny.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Látky přidané k přípravku Victoza 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

30 měsíců

Po prvním použití: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu.

Po prvním použití: Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyisopren) obsažená v jednorázovém multidávkovém předplněném peru zhotoveném z polyolefinu a polyacetalu.

Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku, postačující pro 30 dávek po 0,6 mg, 15 dávek po 1,2 mg nebo 10 dávek po 1,8 mg.

Velikost balení po 1, 2, 3, 5 nebo 10 předplněných perech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Victoza nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý.

Přípravek Victoza nesmí být použit v případě, že byl zmražen.

Přípravek Victoza může být podáván jehlami o délce do 8 mm a o síle do 32G. Pero je navrženo k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist.

Jehly nejsou součástí balení.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/529/001–005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. června 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 11. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.