

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Saxenda 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje liraglutidum 6 mg *. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg 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

Dospělí

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

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

Dospívající (≥ 12 let)

Přípravek Saxenda lze použít jako doplňkovou léčbu ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů 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 alespoň 4 % jejich BMI nebo BMI z-skóre, léčba přípravkem Saxenda 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 navýšování dávky

	Dávka	Týdny
Postup při navýšování 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 navýšování 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 musí pokračovat v režimu podávání jednou denně další obvyklou dávkou. Pacient si nesmí vzít dávku navíc ani dávku zvýšit, aby vynechanou dávku nahradil.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

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

Při zahájení podávání přípravku Saxenda má být zvaženo snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagog inzulínu (např. derivátů sulfonylurey), aby se snížilo riziko hypoglykemie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagog inzulínu je nutné monitorování glykemie pacientem (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥65 let)

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda není doporučen 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 dávkování. Přípravek Saxenda se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

Přípravek Saxenda se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Aplikuje se injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace i doba aplikace injekce mohou být změněny bez úpravy dávkování. Je však vhodnější aplikovat přípravek Saxenda přibližně ve stejnou denní dobu, která je jako nejvhodnější denní doba stanovena.

Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku.

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 nedoporučuje pro použití u těchto pacientů.

Zvláštní skupiny pacientů

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

- ve věku 75 let nebo 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, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí 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), je vysvětlena vyšší četností výskytu těchto onemocnění u liraglutidu pouze částečně. Cholelitiáza a cholecystitida mohou vést k hospitalizaci a cholecystektomii. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích cholelitiázy a cholecystitidy.

Onemocnění štítné žlázy

V klinických hodnoceních u diabetu mellitu 2. typu byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu, jako například struma, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u pacientů s onemocněním štítné žlázy používán s opatrností.

Srdeční frekvence

V klinických hodnoceních bylo u liraglutidu pozorováno zvýšení srdeční frekvence (viz bod 5.1). Srdeční frekvenci je nutné pravidelně sledovat v souladu s běžnou klinickou praxí. Pacienti musí být informováni o příznacích zvýšené srdeční frekvence (palpitacích nebo pocitu prudkého bušení srdce v klidu). U pacientů, kteří mají klinicky významné trvalé zvýšení klidové srdeční frekvence, je nutné léčbu přípravkem liraglutid ukončit.

Dehydratace

U pacientů léčených agonisty GLP-1 receptoru 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 provést, aby zabránili úbytku tekutin.

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu, kterým je podáván liraglutid v kombinaci s inzulinem a/nebo deriváty sulfonylurey, může být zvýšené riziko hypoglykemie. Riziko hypoglykemie lze zmenšit snížením dávky inzulinu a/nebo derivátů sulfonylurey.

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 inzulinem

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

Pomocné látky

Přípravek Saxenda 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 (CYP) a vazbu na plasmatické proteiny.

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

Byly provedeny studie interakcí s 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 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 (acetaminofen)

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 po podání 40 mg atorvastatinu v jedné dávce. Proto při podávání s liraglutidem není nutná žádná úprava dávky atorvastatinu. Při podávání s liraglutidem se hodnota C_{max} atorvastatinu snížila o 38 % a střední hodnota t_{max} se zpozdila z 1 h na 3 hodiny.

Griseofulvin

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinu po podání 500 mg griseofulvinu v jedné dávce. Hodnota C_{max} griseofulvinu 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 h na 1,5 h. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky digoxinu.

Lisinopril

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

Perorální antikoncepční přípravky

Po podání jednorázové dávky perorálního antikoncepčního přípravku snižoval liraglutid hodnotu C_{max} ethinylestradiolu 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 ethinylestradiolu ani levonorgestrelu. Předpokládá se proto, že antikoncepční účinek není při současném 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 známé.

Liraglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, má být léčba liraglutidem přerušena.

Kojení

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

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 Saxenda nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zejména během prvních 3 měsíců léčby přípravkem Saxenda 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 přípravku Saxenda byla hodnocena v 5 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických hodnoceních, kterých se účastnilo 5 813 dospělých pacientů s nadváhou nebo obezitou

a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Celkově byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem Saxenda gastrointestinální reakce (67,9 %) (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 3 jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky u dospělých. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie 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 ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Hlášené nežádoucí účinky u dospělých

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie*	Dehydratace	
Psychiatrické poruchy		Insomnie**		
Poruchy nervového systému		Závratě Dysgeuzie		
Srdeční poruchy			Tachykardie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Zácpa	Sucho v ústech Dyspepsie Gastritida Gastroezofageální refluxní onemocnění Bolest břicha v epigastriu Nadýmání Říhání Břišní distenze	Pankreatitida*** Zpožděné vyprazdňování žaludku****	
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza***	Cholecystitida***	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Kopřivka	
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	
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy Zvýšené hladiny amylázy		

*Hypoglykemie (na základě příznaků hlášených samotnými pacienty a nepotvrzených měřením hladiny glukózy v krvi) hlášená u pacientů bez onemocnění diabetes mellitus 2. typu léčených přípravkem Saxenda 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.

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 přípravkem Saxenda 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 přípravkem Saxenda a 1,1 % pacientů užívajících placebo. Tyto příhody však nebyly potvrzeny měřením hladiny glukózy v krvi. Většina příhod byla mírná.

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených přípravkem Saxenda v kombinaci s dietou a cvičením byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující pomoc další osoby) u 0,7 % pacientů léčených přípravkem Saxenda a pouze u pacientů léčených souběžně deriváty sulfonylurey. Rovněž byla u těchto pacientů zdokumentována symptomatická hypoglykemie (u 43,6 % pacientů léčených přípravkem Saxenda a u 27,3 % pacientů užívajících placebo). U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni deriváty sulfonylurey, hlásilo 15,7 % pacientů léčených přípravkem Saxenda 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 onemocněním diabetes mellitus 2. typu léčených inzulínem

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených inzulínem 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 sulfonylurey, 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 účinků 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 Saxenda projevit více gastrointestinálních účinků.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) se může při léčbě přípravkem Saxenda 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 průjmem vedoucím k depleci objemu (viz bod 4.4).

Alergické reakce

Po uvedení liraglutidu na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí s příznaky jako např. hypotenzí, palpitacemi, dušností a edémem. Anafylaktické reakce mohou být potenciálně život ohrožující. Je-li podezření na anafylaktickou reakci, musí být liraglutid vysazen a léčba již nesmí být znovu zahájena (viz bod 4.3).

Reakce v místě vpichu

U pacientů léčených přípravkem Saxenda 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 u pacientů léčených přípravkem Saxenda hlášena tachykardie u 0,6 % pacientů a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Většina příhod byla lehkých nebo středně těžkých. Tyto příhody byly izolované a většina v průběhu léčby přípravkem Saxenda odezněla.

Pediatrická populace

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

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

Procento pacientů hlásících alespoň jednu epizodu klinicky významné 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických hodnocení a použití liraglutidu po uvedení na trh bylo hlášeno předávkování až 72 mg přípravku (24násobek doporučené dávky k úpravě tělesné hmotnosti). Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, 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 musí být monitorována hladina glukózy v krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1). ATC kód: A10BJ02

Mechanismus účinku

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

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

Receptory GLP-1 jsou také přítomny v určitých oblastech srdce, cév, imunitního systému a ledvin. Na myších modelech aterosklerózy liraglutid zabraňoval progresi aortálního plaku a redukoval 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 nezvyšuje v porovnání s placebem 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 zlepšuje a udržuje funkce beta buněk podle modelu HOMA-B a poměru proinzulínu k inzulínu.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

- **Klinické hodnocení 1 (SCALE Obesity & prediabetes – 1839):** Celkem 3 731 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) s dyslipidemií/a nebo hypertenzí bylo rozděleno dle prediabetického stavu v době screeningu a dle výchozí hodnoty BMI ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Všech 3 731 pacientů bylo randomizováno k 56týdenní léčbě a 2 254 pacienti s prediabetem při screeningu byli randomizováni ke 160týdenní léčbě. Po obou léčebných periodách následovalo 12týdenní observační follow-up období s vysazením léku/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 u 2 254 randomizovaných pacientů s prediabetem dobu do nástupu diabetu 2. typu (1 128 pacientů klinické hodnocení dokončilo).
- **Klinické hodnocení 2 (SCALE Diabetes – 1922):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující hmotnostní úbytek u 846 randomizovaných (628 dokončivších) obézních pacientů a pacientů s nadváhou s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu (HbA_{1c} v rozmezí 7–10 %). Základní léčba na začátku klinického hodnocení byla buď pouze dieta a cvičení samotné či v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey, glitazonem a to buď s jediným z těchto přípravků, nebo v jakékoliv kombinaci zde uvedeného.
- **Klinické hodnocení 3 (SCALE Sleep apnoea – 3970):** 32týdenní klinické hodnocení posuzující závažnost spánkové apnoe a hmotnostní úbytek u 359 randomizovaných (276 dokončivších) obézních pacientů se středně těžkou nebo těžkou obstrukční spánkovou apnoí.

- **Klinické hodnocení 4 (SCALE Maintenance – 1923):** 56týdenní klinické hodnocení posuzující zachování tělesné hmotnosti a hmotnostní úbytek u 422 randomizovaných (305 dokončivších) obézních pacientů a pacientů s nadváhou a hypertenzí nebo dyslipidemií s předcházejícím úbytkem hmotnosti $\geq 5\%$ vyvolaným nízkokalorickou dietou.

Tělesná hmotnost

Ve všech studovaných skupinách bylo u obézních pacientů/pacientů s nadváhou dosaženo většího hmotnostního úbytku s liraglutidem v porovnání s placebem. Napříč hodnocenými populacemi dosáhlo větší 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 placebo (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 3,0 mg liraglutidu

Časní respondéři byli definováni jako pacienti, kteří léčebnou dávkou liraglutidu (4 týdny nárůstu 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 $\geq 5\%$ po 12 týdnech. V klinickém hodnocení 2 dosáhlo 50,4 % účastníků hmotnostního úbytku $\geq 5\%$ po 12 týdnech. S pokračující léčbou liraglutidem se u 86,2 % těchto časných respondérů předpokládá dosažení hmotnostního úbytku $\geq 5\%$ a u 51 % se předpokládá dosažení hmotnostního úbytku $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ po 1 roce 93,4 %.

Kontrola hladin glukózy v krvi

Léčba liraglutidem významně zlepšila glykemické parametry napříč podskupinami populací s normoglykemií, prediabetem a onemocněním diabetes mellitus 2. typu. V 56týdenní části klinického hodnocení 1 se u pacientů léčených liraglutidem vyvinul diabetes mellitus 2. typu u menšího počtu (0,2 %) v porovnání s pacienty 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. týdnu léčby byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován u 3 % pacientů léčených přípravkem Saxenda a u 11 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Odhadovaný čas do nástupu diabetu mellitu 2. typu byl u pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg 2,7krát delší (s intervalem spolehlivosti 95% [1,9; 3,9]) a riziko pravděpodobnosti pro rozvoj diabetu mellitu 2. typu byl u liraglutidu 0,2 oproti placebo.

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 vyhodnocené na základě změny z výchozí hodnoty AHI v porovnání s placebem (tabulka 7).

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

	Saxenda (n = 2 437)	Placebo (n = 1 225)	Saxenda 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)		
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Systolický krevní tlak, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Diastolický krevní tlak, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Obvod pasu, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

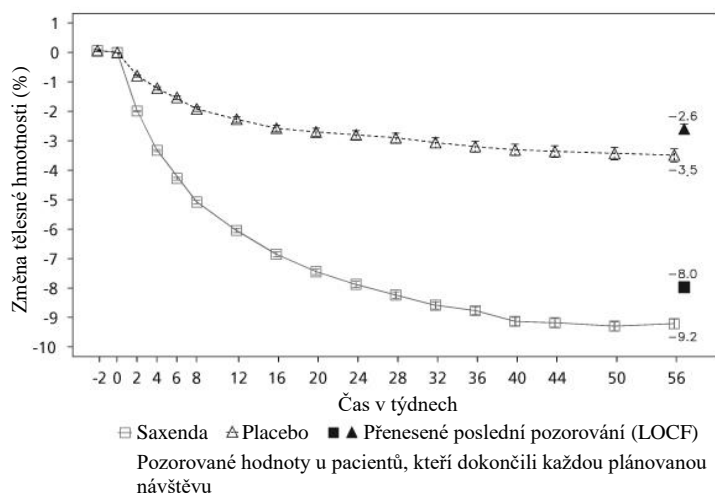
Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné 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 = konfidenční interval. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 5 Klinické hodnocení 1: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů ve 160. týdnu

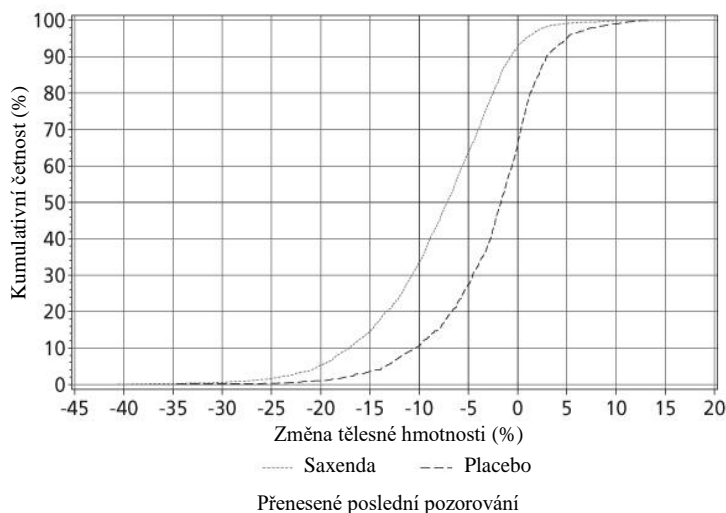
	Saxenda (n=1472)	Placebo (n=738)	Saxenda vs. placebo		
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Průměrná změna ve 160. týdnu, % (95% CI)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Průměrná změna ve 160. týdnu, kg (95% CI)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Procento pacientů s úbytkem ≥ 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)		
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolický krevní tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obvod pasu, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími

hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty ve 160. týdnu jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty ve 160. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / >10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování $**p < 0,0001$. CI = konfidenční interval. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.



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



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

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

	Saxenda (n = 412)	Placebo (n = 211)	Saxenda 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)

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

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA_{1c}, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. 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 = konfidenční interval. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.

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

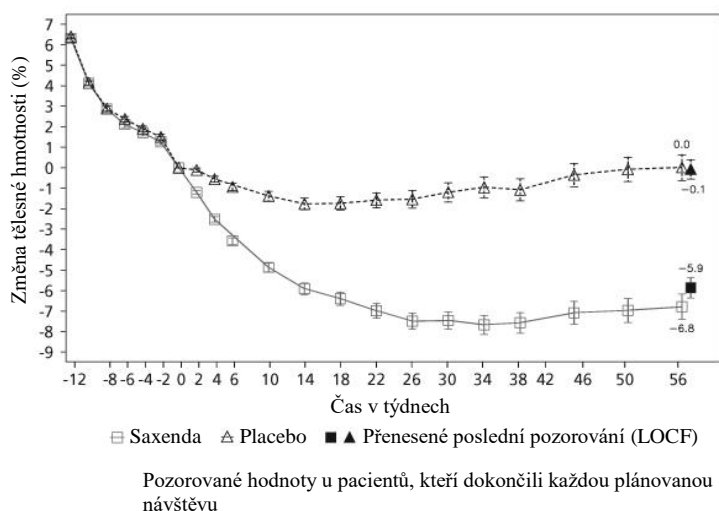
	Saxenda (n = 180)	Placebo (n = 179)	Saxenda vs. placebo
Tělesná hmotnost			
Výchozí hodnota, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Průměrná změna ve 32. týdnu, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Průměrná změna ve 32. týdnu, kg (95 % CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Procento pacientů s úbytkem ≥ 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
Index apnoe-hypopnoe, příhody/hodina	49,0	-12,2	49,3
			Změna
			-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 (nejmenší čtverce) 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 = konfidenční interval. SD = směrodatná odchylka.

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

	Saxenda (n = 207)	Placebo (n = 206)	Saxenda 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 (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů s úbytkem tělesné hmotnosti ≥ 5 / >10 % jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování. ** $p < 0,0001$. CI = konfidenční interval. SD = směrodatná odchylka.



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

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

Imunogenita

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

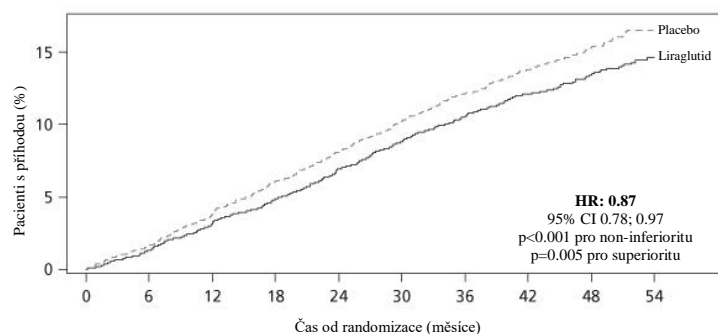
Kardiovaskulární zhodnocení

Závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky (major adverse cardiovascular events, MACE) byly posouzeny externí nezávislou skupinou odborníků a definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s přípravkem Saxenda 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. U výrazné většiny z těchto pacientů se projevil kardiovaskulární onemocnění. Pacienti byli randomizováni do větve léčené liraglutidem s denní dávkou až 1,8 mg (4 668 pacientů) nebo do větve s placebem (4 672), v obou případech jako doplněk ke standardní péči.

Délka expozice byla mezi 3,5 až 5 roky. Průměrný věk byl 64 let a průměrný BMI byl 32,5 kg/m². Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,7 a po třech letech se zlepšila o 1,2 % u pacientů ve větvi s liraglutidem a o 0,8 % ve větvi s placebem. Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu jakékoli závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda.

Liraglutid oproti placebo významně snižoval výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (primární cílové parametry příhod, MACE) (3,41 na 100 pacientoroků u liraglutidu oproti 3,90 na 100 pacientoroků u placebo) se snížením rizika o 13 %, HR 0,87 [0,78; 0,97] [95 % CI] (p=0,005) – viz obrázek 4.



Pacienti v riziku										
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutid	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: full analysis set (analýza všech pacientů)

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Saxenda u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě obezity a léčbě Prader-Williho syndromu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

V dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávajícím účinnost a bezpečnost přípravku Saxenda ve srovnání s placebem při hmotnostním úbytku u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou, byl přípravek Saxenda po 56 týdnech léčby superiorní vůči placebu v redukci hmotnosti (hodnoceno jako skóre standardní 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 follow-up období s vysazením přípravku byl u liraglutidu v porovnání s placebem pozorován opětovný nárůst hmotnosti (tabulka 9).

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

	Saxenda (n=125)	Placebo (n=126)	Saxenda vs. placebo
BMI SDS			
Výchozí hodnota, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Průměrná změna v 56. týdnu (95% CI)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
56. týden, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Průměrná změna od 56. do 82. týdne, BMI SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Tělesná hmotnost			
Výchozí hodnota, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Průměrná změna v 56. týdnu, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Výchozí hodnota, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Průměrná změna v 56. týdnu, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)

Podíl pacientů s $\geq 5\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Podíl pacientů s $\geq 10\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, % (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Analýza celého souboru. Pro BMI SDS, tělesnou hmotnost a BMI jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty v 56. týdnu jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 56. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. Pro BMI SDS, hodnota v 56. týdnu jsou průměry, změny od 56. do 82. týdnu jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 82. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů, kteří ztratili $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ výchozího BMI, jsou uváděny odhadované poměry pravděpodobnosti. Chybějící pozorování byla imputována z ramene s placebem na základě tzv. „jump to a reference“ vícenásobným ($\times 100$) 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Zdánlivý průměrný distribuční objem po subkutánním podání je 20–25 l (u osob s tělesnou hmotností přibližně 100 kg). Liraglutid se značně váže na plasmatické proteiny (>98 %).

Biotransformace

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

Eliminace

Liraglutid je endogenně metabolizován podobným způsobem jako velké bílkoviny, aniž by byl zjištěn určitý orgán jako hlavní cesta eliminace. Po podání dávky liraglutidu značeného [³H] nebyl intaktní liraglutid zjištěn v moči ani ve stolici. 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 skupiny pacientů

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 podle tělesné hmotnosti v porovnání s muži. Na základě dat o odpovědi na expozici není nutná žádná úprava dávky podle pohlaví.

Etnický původ

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

Tělesná hmotnost

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

Porucha funkce jater

Farmakokinetika liraglutidu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater v hodnocení 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 renálního onemocnění 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 kancerogenity 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 dobu 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým a receptory zprostředkovaným mechanismem specifickým pro GLP-1, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Žádné jiné tumory spojené s 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 hydrogenufosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Látky přidané k přípravku Saxenda 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 uchování

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).
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 předplněném vícedávkovém peru zhotoveném z polypropylenu, polyacetalu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k aplikaci dávky 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg.

Velikost balení po 1, 3 nebo 5 předplněných perech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

Pero je určené k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm a síle do 32 G.

Jehly nejsou součástí balení.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (REGISTRAČNÍ ČÍSLA)

EU/1/15/992/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 9. prosince 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2021

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