

**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. Místa vpichu mají být vždy obměňována, aby se snížilo riziko kožních amyloidových depozit v místě vpichu (viz bod 4.8). Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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 inzulinu 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 inzulinem 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 inzulinu. 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	Není známo
Infekce a infestace		Nasofaryngitis Bronchitis				
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie Anorexie Snížená chuť k jídlu	Dehydratace			
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Dysgeuzie			
Srdeční poruchy		Zvýšená srdeční				

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
		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			Kožní amyloidóza
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 placebo 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).

#### *Kožní amyloidóza*

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

#### *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 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: 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 protražovaný 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 glykemie 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), 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<sub>1c</sub> (-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<sub>1c</sub> 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 <sub>1c</sub> (%)	Průměrná změna HbA <sub>1c</sub> proti výchozí hodnotě (%)	Pacienti (%), kteří dosáhli HbA <sub>1c</sub> <7%	Průměrná výchozí hmotnost (kg)	Průměrná změna hmotnosti proti výchozí hodnotě (kg)
<b>Monoterapie</b>						
Liraglutid 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 <sup>1</sup> ; 58,3 <sup>3</sup>	92,1	-2,05**
Liraglutid 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 <sup>1</sup> ; 62,0 <sup>3</sup>	92,6	-2,45**
Glimepirid 8 mg/den	248	8,23	-0,51	27,8 <sup>1</sup> ; 30,8 <sup>3</sup>	93,3	1,12
<b>Přidání k metforminu (2 000 mg/den)</b>						
Liraglutid 1,2 mg	240	8,3	-0,97 <sup>†</sup>	35,3 <sup>1</sup> ; 52,8 <sup>2</sup>	88,5	-2,58**

	N	Průměrná výchozí hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)	Průměrná změna HbA <sub>1c</sub> proti výchozí hodnotě (%)	Pacienti (%), kteří dosáhli HbA <sub>1c</sub> <7%	Průměrná výchozí hmotnost (kg)	Průměrná změna hmotnosti proti výchozí hodnotě (kg)
Liraglutid 1,8 mg	242	8,4	-1,00 <sup>†</sup>	42,4 <sup>1</sup> ; 66,3 <sup>2</sup>	88,0	-2,79 <sup>**</sup>
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 <sup>1</sup> ; 22,5 <sup>2</sup>	91,0	-1,51
Glimepirid 4 mg/den	242	8,4	-0,98	36,3 <sup>1</sup> ; 56,0 <sup>2</sup>	89,0	0,95
<b>Přidání ke glimepiridu (4 mg/den)</b>						
Liraglutid 1,2 mg	228	8,5	-1,08 <sup>**</sup>	34,5 <sup>1</sup> ; 57,4 <sup>2</sup>	80,0	0,32 <sup>**</sup>
Liraglutid 1,8 mg	234	8,5	-1,13 <sup>**</sup>	41,6 <sup>1</sup> ; 55,9 <sup>2</sup>	83,0	-0,23 <sup>**</sup>
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 <sup>1</sup> ; 11,8 <sup>2</sup>	81,9	-0,10
Rosiglitazon 4 mg/den	231	8,4	-0,44	21,9 <sup>1</sup> ; 36,1 <sup>2</sup>	80,6	2,11
<b>Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + rosiglitazonu (4 mg dvakrát denně)</b>						
Liraglutid 1,2 mg	177	8,48	-1,48 <sup>**</sup>	57,5 <sup>1</sup>	95,3	-1,02 <sup>**</sup>
Liraglutid 1,8 mg	178	8,56	-1,48 <sup>**</sup>	53,7 <sup>1</sup>	94,9	-2,02 <sup>**</sup>
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 <sup>1</sup>	98,5	0,60
<b>Přidání k metforminu (2 000 mg/den) + glimepiridu (4 mg/den)</b>						
Liraglutid 1,8 mg	230	8,3	-1,33 <sup>*</sup>	53,1 <sup>1</sup>	85,8	-1,81 <sup>**</sup>
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 <sup>1</sup>	85,4	-0,42
Inzulin glargin <sup>4</sup>	232	8,1	-1,09	45,8 <sup>1</sup>	85,2	1,62
<b>Přidání k SGLT2i<sup>5</sup> ± metformin (≥1 500 mg/den)</b>						
Liraglutid 1,8 mg	203	8,00	-1,02 <sup>***</sup>	54,8 <sup>***</sup>	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, <sup>†</sup>Non-inferiorita (p<0,0001) vs aktivní komparátor

<sup>1</sup>všichni pacienti; <sup>2</sup>předchozí monoterapie PAD; <sup>3</sup>pacienti dříve léčení dietou

<sup>5</sup>Přípravek Victoza přidáný k SGLT2i byl zkoumán ve všech schválených dávkách SGLT2i

<sup>4</sup>dávkování 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 <sup>a</sup>
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IU

<sup>a</sup> Podlé individualizovaného doporučení zkoušejícího při předchozí návštěvě například v závislosti na výskytu hypoglykemie

#### Kombinace s inzulinem

V klinické studii trvající 104 týdny dosáhlo 57 % pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených inzulinem degludek v kombinaci s metforminem cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> < 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<sub>1c</sub> (-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 inzulínu detemir k liraglutidu (v dávce 1,8 mg) a metforminu za následek snížení HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> na počátku byl 8,7 % pro liraglutid i placebo. Ve 26. týdnu byla odhadovaná průměrná změna HbA<sub>1c</sub> -1,4 pro liraglutid a -0,5 pro placebo s odhadovaným léčebným rozdílem -0,9 [-1,00; -0,70]<sub>95% CI</sub>. Bezpečnostní profil liraglutidu v kombinaci premixovaným inzulínem byl celkově srovnatelný s bezpečnostním profilem placebo 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 placebo (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 placebo, neboť po 26 týdnech snižoval HbA<sub>1c</sub> (-1,05 % oproti -0,38 %).

Ve srovnání s placebem dosáhl při léčbě liraglutidem signifikantně vyšší počet pacientů HbA<sub>1c</sub> 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 placebo. 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<sub>1c</sub>

Léčba samotným liraglutidem vedla během 52 týdnů u statisticky významně vyššího podílu pacientů k dosažení HbA<sub>1c</sub> ≤ 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<sub>1c</sub> ≤ 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 proinzulínu 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.

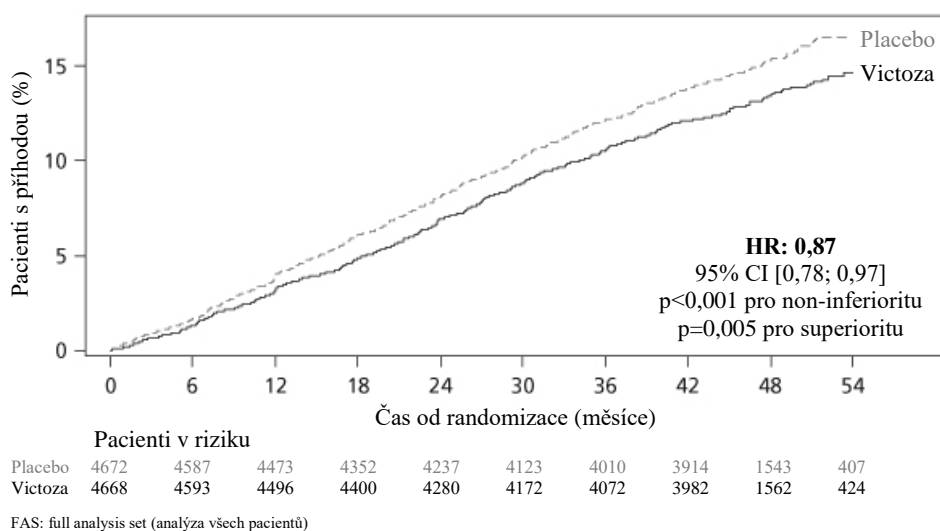
- **Kardiovaskulární zhodnocení**

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.

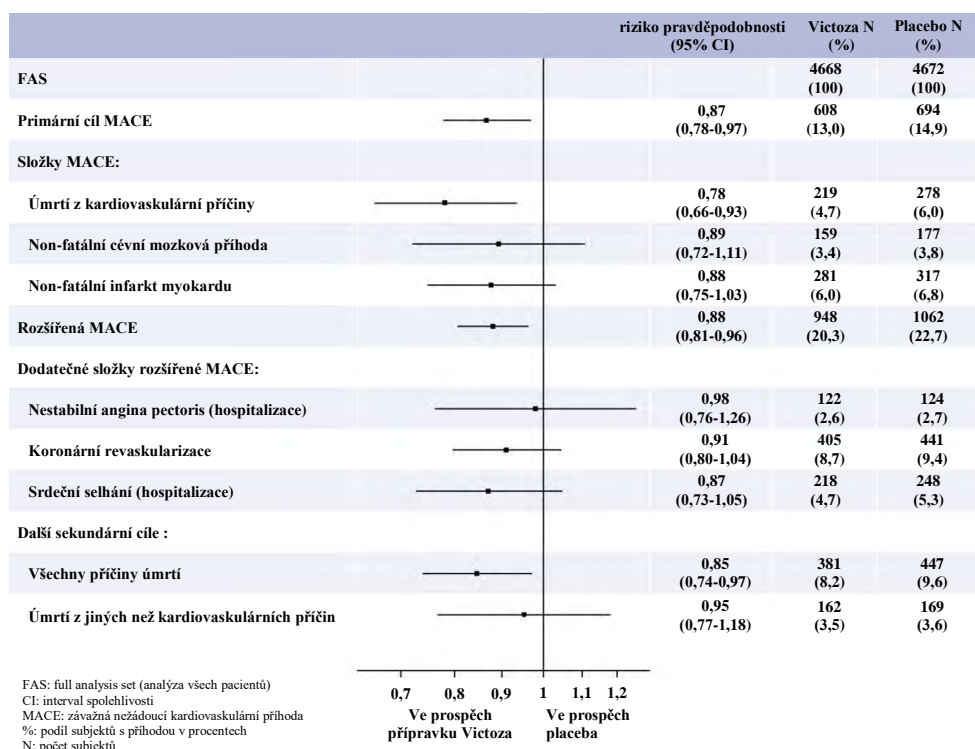
Studie LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) byla multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie. 9 340 pacientů bylo randomizováno buď do větve s liraglutidem (4 668 pacientů) nebo s placebem (4 672 pacientů), v obou případech jako doplňková léčba ke standardní terapii HbA<sub>1c</sub> 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/m<sup>2</sup>. 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).



**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<sub>1c</sub> 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 nefropatii a retinopatii. 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<sub>1c</sub> po 26 týdnech (-1,06, [-1,65, 0,46]). Léčebný rozdíl HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 dávkovacích po 26 týdnech statisticky úspěšnější než léčba sitagliptinem co se týče snížení HbA<sub>1c</sub> (-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 pocíval 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (-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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (-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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (-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<sub>1c</sub> 8,4 %) prokázal liraglutid superioritu k lixisenatidu snížením HbA<sub>1c</sub> po 26 týdnech léčby (-1,83 % oproti -1,21 %, p<0,0001). Významně vyšší počet pacientů dosáhl hodnoty HbA<sub>1c</sub> pod 7 % při léčbě liraglutidem v porovnání s lixisenatidem (74,2 % oproti 45,5 %, p<0,0001) a také cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> ≤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<sub>τ/24</sub>) 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 [<sup>3</sup>H] 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 [<sup>3</sup>H] 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 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). 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**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé  
DK-4400 Kalundborg  
Dánsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Victoza 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru  
liraglutid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 ml obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu,

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 pero  
2 pera  
3 pera  
5 per  
10 per

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Pero Victoza je určeno k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist.  
Jehly nejsou součástí balení.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.  
Určeno pouze pro jednu osobu.



## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do

1 měsíc po prvním použití pero zlikvidujte.

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po prvním použití pera uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.

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

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/529/001 1 x 3 ml  
EU/1/09/529/002 2 x 3 ml  
EU/1/09/529/003 3 x 3 ml  
EU/1/09/529/004 5 x 3 ml  
EU/1/09/529/005 10 x 3 ml

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Victoza

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉ PERO**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Victoza 6 mg/ml injekce  
liraglutid  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3 ml

**6. JINÉ**

Novo Nordisk A/S

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Victoza 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru** liraglutid

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Victoza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Victoza používat
3. Jak se přípravek Victoza používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Victoza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Victoza a k čemu se používá**

Přípravek Victoza obsahuje léčivou látku liraglutid. Pomáhá při snižování hladiny krevního cukru pouze tehdy, je-li cukr v krvi příliš vysoký. Také zpomaluje průchod jídla žaludkem a může pomoci v prevenci srdečního onemocnění.

Přípravek Victoza se používá samostatně, pokud dieta a cvičení samotné nedostatečně kontrolují hladinu cukru v krvi a pokud nemůžete užívat metformin (další lék k léčbě cukrovky).

Přípravek Victoza se používá s dalšími léky k léčbě diabetu, pokud tyto léky nedostatečně kontrolují hladinu cukru v krvi. Tyto přípravky mohou být:

- perorální antidiabetika (jako například metformin, pioglitazon, sulfonylmočovina, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) a/nebo inzulin.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Victoza používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Victoza**

- jestliže jste alergický(á) na liraglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- před použitím přípravku Victoza
- pokud trpíte onemocněním slinivky břišní nebo jste je někdy prodělal(a).

Tento přípravek nesmí být používán, pokud máte diabetes 1. typu (vaše tělo neprodukuje vůbec žádný inzulin) nebo diabetickou ketoacidózu (komplikaci diabetu doprovázenou vysokou hladinou cukru v krvi a hlubokým zrychleným dýcháním). Tento přípravek není inzulin, a nesmí být proto používán jako náhrada inzulinu.

Použití přípravku Victoza se nedoporučuje, pokud podstupujete dialýzu.

Použití přípravku Victoza se nedoporučuje, pokud máte těžké onemocnění jater.

Použití přípravku Victoza se nedoporučuje, trpíte-li závažným srdečním selháním.

Použití tohoto přípravku není doporučeno, pokud máte závažné žaludeční nebo střevní potíže, které mají za následek zpožděné vyprazdňování žaludku (tzv. gastroparéza), či zánětlivé onemocnění střev.

Pokud máte příznaky akutní pankreatitidy, jako je trvalá intenzivní bolest břicha, měl(a) byste se okamžitě obrátit na svého lékaře (viz bod 4).

Pokud trpíte onemocněním štítné žlázy včetně uzlovitého zbytnění štítné žlázy a zvětšení štítné žlázy, obraťte se na lékaře.

Na počátku léčby přípravkem Victoza můžete někdy pociťovat úbytek tekutin/dehydrataci, například v případě zvracení, pocitu na zvracení a průjmu. Je důležité, abyste zabránil(a) dehydrataci pitím dostatečného množství tekutin. Pokud máte nějaké otázky či obavy, obraťte se na ošetřujícího lékaře.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Victoza může být používán u dospívajících a dětí ve věku od 10 let. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Victoza**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště byste měl(a) svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře oznámit, jestli používáte léky k léčbě cukrovky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- sulfonylmočovinu (jako je např. glimepirid nebo glibenklamid) či inzulin. Při používání přípravku Victoza spolu se sulfonylmočovinou nebo inzulinem vás může postihnout hypoglykemie (nízká hladina cukru v krvi), protože sulfonylmočoviny a inzulin zvyšují riziko hypoglykemie. Když poprvé začínáte používat tyto léky společně, lékař vám může doporučit snížit dávku sulfonylmočoviny nebo inzulinu. Pročtěte si prosím varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi uvedené v bodě 4. Pokud rovněž užíváte sulfonylmočovinu (například glimepirid nebo glibenklamid) či inzulin, může vám lékař říci, abyste si měřil(a) hladinu cukru v krvi. To pomůže lékaři při rozhodování, zda je nutno dávku sulfonylmočoviny nebo inzulinu změnit.
- užíváte inzulin. Lékař Vám sdělí, jak dávku inzulinu snižovat, a doporučí Vám častěji si monitorovat hladinu cukru v krvi, aby se předešlo hyperglykemii (vysoké hladině cukru v krvi) a diabetické ketoacidóze (komplikaci diabetu, ke které dojde, když organismus není schopen odbourávat glukózu, protože nemá dostatek inzulinu).
- warfarin či další perorální antikoagulační léčivé přípravky. Lékař může požadovat častější provádění krevních testů k určení schopnosti vytvářet krevní sraženinu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Přípravek Victoza se nemá používat během těhotenství, protože není známo, zda nemůže poškodit nenarozené dítě.

Není známo, zda přípravek Victoza přechází do mateřského mléka. Proto během období kojení tento přípravek nepoužívejte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) může snižovat vaši schopnost koncentrovat se. Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud pociťujete příznaky hypoglykemie. Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi najdete v bodě 4. Další informace týkající se tohoto problému získáte u ošetřujícího lékaře.

Důležité informace o některých složkách přípravku Victoza

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

### 3. Jak se přípravek Victoza používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Počáteční dávka je 0,6 mg jedenkrát denně, po dobu minimálně jednoho týdne.
- Váš lékař vám řekne, kdy dávku zvýšit na 1,2 mg jedenkrát denně.
- Váš lékař vám může říci, abyste dále zvýšil(a) dávku na 1,8 mg jedenkrát denně, pokud při dávce 1,2 mg nebude hladina cukru v krvi dostatečně uspokojivá.

Neměňte dávku, pokud vám to váš lékař nedoporučí.

Přípravek Victoza je určen k injekční aplikaci do podkoží (subkutánní). Neaplikujte si injekci do žíly nebo do svalů. Nejvhodnější místo k aplikaci je přední část stehna, přední část pasu (břicho) nebo horní část paže. Každý den obměňujte místo, kam si injekci aplikujete, abyste snížil(a) riziko vzniku hrbolků.

Injekci si můžete aplikovat kdykoli v průběhu dne, bez ohledu na jídlo. Je však výhodnější podávat přípravek Victoza vždy přibližně ve stejnou denní dobu, která je pro vás nejvhodnější.

Než použijete pero poprvé, ukáže vám váš lékař nebo zdravotní sestra, jak se pero používá. Podrobné pokyny k použití jsou uvedeny na druhé straně této příbalové informace.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Victoza, než jste měl(a)**

Pokud použijete více přípravku Victoza, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři, neboť byste mohl(a) vyžadovat léčbu. Můžete trpět pocitem na zvracení, zvracet, mít průjem nebo nízkou hladinu cukru v krvi (hypoglykemie). Prosím, přečtěte si bod 4 o varovných příznacích nízké hladiny cukru v krvi.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Victoza**

Pokud zapomenete jednu dávku, použijte přípravek Victoza hned, jak si na to vzpomenete. Pokud je to však za více než 12 hodin od doby, kdy jste měl(a) přípravek Victoza použít, vynechejte zapomenutou dávku. Pak si vezměte další dávku následující den jako obvykle. Neberte si dávku navíc ani nezvyšujte dávku následující den, abyste vynechanou dávku nahradil(a).

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Victoza**

Nepřestávejte používat přípravek Victoza, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Pokud přestanete používat přípravek Victoza, může vám stoupnout hladina cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Závažné nežádoucí účinky**

Časté: mohou se projevit až u 1 z 10 pacientů

- Hypoglykemie (nízká hladina cukru v krvi). Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi se mohou objevit náhle a mohou zahrnovat: chladný pot, chladnou bledou pokožku, bolest hlavy, rychlý srdeční rytmus, nevolnost, pocit velkého hladu, změny vidění, ospalost, slabost, nervozitu, pocit úzkosti, zmatenost, potíže s koncentrací, třes. Váš lékař vám řekne, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit a co dělat, když zaznamenáte tyto varovné příznaky. Hypoglykemie u vás může nastat s větší pravděpodobností, pokud také používáte sulfonylmočovinu nebo inzulín. Před tím, než začnete používat přípravek Victoza, může vám lékař snížit dávku těchto léků.

Vzácné: mohou se projevit až u 1 pacienta z 1 000

- Závažná forma alergické reakce (anafylaktická reakce) s dalšími příznaky jako dýchací obtíže, otoky hrdla a obličeje, rychlý srdeční tep atd. Pokud se u vás tyto příznaky projeví, musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a informovat ošetřujícího lékaře, jakmile to bude možné.
- Střevní obstrukce. Závažná forma zácpy spojená s dalšími příznaky jako jsou bolest břicha, nadýmání, zvracení apod.

Velmi vzácné: mohou se projevit až u 1 pacienta z 10 000

- Případy zánětu slinivky (pankreatitida). Pankreatitida může být závažný, potencionálně život ohrožující stav. Pocítíte-li následující závažné příznaky, ukončete používání přípravku Victoza a okamžitě kontaktujte lékaře:  
Silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může zasahovat až do zad, rovněž nevolnost a zvracení. Mohou to být příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida).

### **Další nežádoucí účinky**

Velmi časté: mohou se projevit u více než 1 pacienta z 10

- Nevolnost (pocit na zvracení). Ta obvykle časem přejde.
- Průjem. Ten obvykle časem přejde.

Časté:

- Zvracení

Při zahájení léčby přípravkem Victoza můžete v některých případech pociťovat ztrátu tekutin/dehydrataci (například pokud zvracíte, máte pocit na zvracení nebo průjem). Je důležité zabránit dehydrataci pitím velkého množství tekutin.

- Bolest hlavy
- Zažívací potíže
- Zánět žaludku (gastritida). Příznaky zahrnují bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení.
- Gastroezofageální refluxní choroba (GERD). Příznaky zahrnují pálení žáhy.
- Bolest nebo nadmutí břicha
- Nepříjemný pocit v oblasti břicha
- Zácpa
- Nadýmání (větry)
- Snížená chuť k jídlu
- Bronchitida (zánět průdušek)
- Nachlazení
- Závratě
- Zrychlený srdeční tep
- Únava
- Bolest zubů
- Reakce v místě vpichu (jako podlitiny, bolest, podráždění, svědění a vyrážka)
- Zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. lipázy a amylázy)

Méně časté: mohou se projevit až u 1 ze 100 pacientů

- Alergické reakce jako svědění a kopřivka (typ kožní vyrážky)
- Dehydratace, někdy spojená se sníženou funkcí ledvin
- Malátnost (slabost)
- Žlučové kameny
- Zánět žlučníku
- Změna chuti
- Zpoždění ve vyprazdňování žaludku

**Není známo:** z dostupných údajů nelze četnost určit

- Hrbolky pod kůží mohou být rovněž způsobeny hromaděním bílkoviny nazývané amyloid (kožní amyloidóza; četnost výskytu není známa).



### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Victoza uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku pera a na krabičce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

### Před otevřením:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu.

### Během používání:

Pero můžete uchovávat při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) mimo mrazicí oddíl po dobu 1 měsíce. Chraňte před mrazem.

Pokud pero nepoužíváte, ponechejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud není roztok čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Victoza obsahuje**

- Léčivou látkou je liraglutid. 1 ml injekčního roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Victoza vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Victoza je dodáván jako čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý injekční roztok v předplněném peru. Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku postačující na 30 dávek po 0,6 mg, 15 dávek po 1,2 mg nebo 10 dávek po 1,8 mg.

Přípravek Victoza je dostupný v baleních obsahujících 1, 2, 3, 5 nebo 10 per. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Jehly nejsou součástí balení.






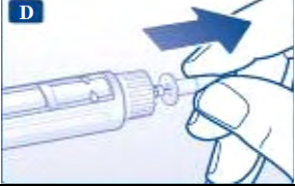
**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**




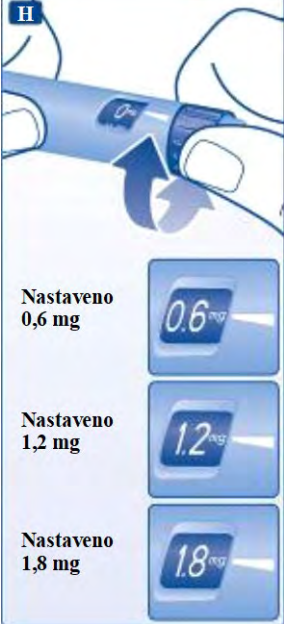
Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dánsko





**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

<p><b>POKYNY PRO POUŽITÍ PERA VICTOZA</b>  <b>Před použitím pera si pečlivě přečtete tyto pokyny.</b>          Pero obsahuje 18 mg liraglutidu. Můžete zvolit dávku 0,6 mg, 1,2 mg a 1,8 mg.          Pero je určeno k použití s jednorázovými injekčními jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm a síle do 32G (0,25/0,23 mm).</p>	<p><b>Jehla (příklad)</b></p> 
<p><b>Pero Victoza</b></p> 	
<p><b>Příprava pera</b></p> <p><b>Zkontrolujte název a barvu na štítku pera, abyste se ujistil(a), že obsahuje liraglutid. Použití nesprávného léku by mohlo způsobit vážné poškození zdraví.</b></p> <p>Sejměte uzávěr pera.</p>	
<p>Sejměte papírový kryt z nové jednorázové jehly.          Našroubujte jehlu rovně a pevně na pero.</p>	
<p>Sejměte vnější kryt jehly a ponechejte si jej pro pozdější potřebu.</p>	
<p>Sejměte vnitřní kryt jehly a zahodte jej.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⚠ Pro každou injekci vždy použijte novou jehlu. Tím snížíte riziko kontaminace, infekce, úniku liraglutidu, ucpání jehly a nepřesného dávkování.</li> <li>⚠ Dbejte na to, aby se jehla neohnula nebo nepoškodila.</li> <li>⚠ Nikdy nezkoušejte nasadit vnitřní kryt jehly zpět. Mohl(a) byste se jehlou poranit.</li> </ul>	
<p><b>Péče o pero</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nepokoušejte se pero opravovat ani je rozebírat.</li> <li>• Chraňte pero před prachem, špínou a tekutinami všeho druhu.</li> <li>• Pero čistěte hadříkem navlhčeným slabým saponátem.</li> <li>• Pero se nepokoušejte omývat, namáčet či mazat – pero by se tím mohlo poškodit.</li> </ul>	
<p>⚠ <b>Důležité upozornění</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pero ani jehly nepůjčujte nikomu dalšímu.</li> <li>• Uchovávejte pero z dosahu jiných osob, zvláště dětí.</li> <li>• Každý den změňte místo, kam si injekci aplikujete, abyste snížil(a) riziko vzniku hrbolků.</li> </ul>	

<p><b>Pokaždé, když začínáte používat nové pero, zkontrolujte průtok</b></p> <p><b>Než použijete nové pero, vždy zkontrolujte průtok. Pokud již pero používáte, přejděte ke kroku H, „Nastavení dávky“.</b></p> <p>Otáčejte voličem dávky tak, aby symbol pro kontrolu průtoku byl proti ukazateli dávky.</p>	
<p>Držte pero s jehlou směrem vzhůru. Jemně několikrát prstem poklepejte na zásobní vložku. Tím se vzduchové bublinky shromáždí v horní části zásobní vložky.</p>	
<p>Držte jehlu směrem vzhůru a tiskněte dávkovací tlačítko, dokud nebude proti ukazateli dávky 0.</p> <p>Na hrotu jehly se má objevit kapka liraglutidu. Pokud se kapka neobjeví, opakujte kroky E až G a to až čtyřikrát.</p> <p>Pokud se stále kapka liraglutidu neobjeví, vyměňte jehlu a opakujte kroky E až G ještě jednou.</p> <p>Pokud se opět neobjeví kapka liraglutidu, pero nepoužívejte. Znamená to totiž, že pero je vadné a musíte použít nové.</p>	
<p>⚠ Pokud vám pero upadlo na tvrdý povrch nebo máte podezření, že je poškozené, vždy použijte novou jednorázovou jehlu a před injekcí zkontrolujte průtok.</p>	
<p><b>Nastavení dávky</b></p> <p><b>Vždy zkontrolujte, že je ukazatel dávky na nule</b></p> <p>Otáčejte voličem dávky, dokud potřebná dávka nebude proti ukazateli dávky (0,6 mg, 1,2 mg nebo 1,8 mg).</p> <p>Pokud jste omylem zvolil(a) špatnou dávku, jednoduše ji změňte otáčením voliče dávky zpět nebo dopředu, dokud proti ukazateli dávky nebude správná dávka.</p> <p>Při otáčení voliče dávky směrem zpět postupujte opatrně, abyste nezmáčkl(a) dávkovací tlačítko. Mohlo by totiž dojít k úniku liraglutidu.</p> <p>Pokud se volič dávky zastaví dříve, než proti ukazateli dávky, kterou potřebujete, není již v peru dostatek liraglutidu pro celou dávku. Pak můžete:</p> <p><b>Rozdělit dávku do dvou injekcí:</b> Otáčejte voličem dávky jedním nebo druhým směrem, dokud proti ukazateli dávky nebude 0,6 mg nebo 1,2 mg. Aplikujte si dávku. Poté si připravte nové injekční pero a aplikujte zbývající počet miligramů, abyste doplnil(a)</p>	

<p>svou dávku na úplnou.</p> <p>Rozdělit dávku mezi staré a nové pero můžete, pouze pokud jste proškolen(a) či pokud Vám to zdravotnický personál doporučí. K propočtu dávky použijte kalkulačku. Pokud byste dávku rozdělil(a) nesprávně, mohl(a) byste si aplikovat liraglutidu příliš mnoho či příliš málo.</p> <p><b>Aplikovat pomocí nového pera celou dávku:</b> Pokud se volič dávky zastaví dříve, než se proti ukazateli dávky objeví 0,6 mg, připravte si nové pero a aplikujte celou dávku novým perem.</p>	
<p>⚠ Nepokoušejte se zvolit jiné dávky než 0,6 mg, 1,2 mg nebo 1,8 mg. Aby bylo zajištěno, že dostanete správnou dávku, musí být čísla na displeji přesně proti ukazateli dávky. Při otáčení voličem dávky se ozývá cvakání. Toto cvakání nepoužívejte pro nastavení vaší dávky. Nepoužívejte stupnici na zásobní vložce ke změření množství liraglutidu k aplikaci, není dostatečně přesná.</p>	
<p><b>Aplikace dávky</b></p> <p><b>Vpíchněte jehlu do kůže. Použijte injekční techniku, kterou vám doporučil Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pak postupujte podle níže uvedených pokynů:</b></p> <p>Tiskněte dávkovací tlačítko, dokud proti ukazateli dávky nebude nula. Dbejte, abyste se při aplikaci injekce nedotkl(a) displeje ostatními prsty nebo abyste nestiskl(a) volič dávky šikmo, protože byste tím mohl(a) injekci zablokovat. Přidržte dávkovací tlačítko stisknuté a ponechejte jehlu pod kůží po dobu nejméně šesti sekund, aby bylo zajištěno, že aplikujete celou dávku.</p>	
<p>Vytáhněte jehlu. Poté můžete na hrotu jehly vidět kapku liraglutidu. To je běžné a nemá to žádný vliv na dávku.</p>	
<p>Zasuňte hrot jehly do vnějšího krytu jehly, aniž byste se dotkl(a) jehly či vnějšího krytu jehly.</p>	
<p>Jakmile je jehla uvnitř, opatrně velký vnější kryt jehly zcela dotlačte. Pak jehlu odšroubujte. Opatrně jehlu zlikvidujte a vložte uzávěr pera zpět na pero.</p> <p>Je-li pero prázdné, opatrně jej zlikvidujte bez nasazené jehly. Pero a jehlu zlikvidujte v souladu s místními požadavky.</p>	
<p>⚠ Injekční jehlu po každé injekci sejměte a pero uchovávejte bez nasazené jehly. ⚠ Tím se snižuje riziko kontaminace, infekce, úniku liraglutidu, ucpání jehly a nepřesného dávkování. ⚠ Ošetřující osoby musí být velmi opatrné při manipulaci s použitými jehlami, aby zabránily poranění jehlou a přenosu infekce.</p>	

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) liraglutidu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o kožní amyloidóze získaných z literatury, spontánních hlášení zahrnujících v některých případech blízkou časovou souvislost, pozitivní biopsie a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi liraglutidem a kožní amyloidózou za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující liraglutid mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se liraglutidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího liraglutid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.