

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ablymico 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý izotonický roztok, prakticky bez viditelných částic; pH = 8,15.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Ablymico je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné 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 tělesnou hmotností, např. dysglykemie (prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenze, dyslipidemie nebo obstrukční spánkové apnoe.

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

Dospívající (≥ 12 let)

Přípravek Ablymico 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 o 4 % jejich BMI nebo BMI z-skóre, léčba přípravkem Ablymico má být ukončena a přehodnocena.

*Hraniční hodnoty BMI podle IOTF pro obezitu podle pohlaví mezi 12-18 roky (viz tabulka 1), v souladu s designem klinického hodnocení 4180, viz bod 5.1.

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

Věk (roky)	BMI odpovídající 30 kg/m ² pro dospělé podle mezinárodních hraničních hodnot.	
	Muži	Ženy
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

Děti (6 až < 12 let)

Přípravek Ablymico je indikován jako doplňková léčba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dětí ve věku od 6 do < 12 let s:

- obezitou (BMI $\geq$ 95. percentil)* a
- tělesnou hmotností $\geq$ 45 kg.

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

*Hraniční hodnoty BMI pro obezitu ($\geq$ 95. percentil) podle pohlaví mezi 6 až < 12 roky (viz tabulka 2) podle Střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), v souladu s designem klinického hodnocení 4392, viz bod 5.1.

Tabulka 2 Hraniční hodnoty BMI (tělesná hmotnost v kg/výška v m²) pro obezitu ($\geq$ 95. percentil) podle pohlaví u dětí mezi 6 až < 12 roky

Věk (roky)	Obezita BMI $\geq$ 95. percentil	
	Muži	Ženy
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

4.2 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 3). 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 3 Schéma navyšování dávky

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

Dospívající (≥ 12 let)

U dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 3). 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.

Děti (6 až < 12 let)

U dětí ve věku od 6 do méně než 12 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 3). 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. Léčba liraglutidem u dětí má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou obezity u dětí.

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

Při zahájení podávání přípravku Ablymico má být zváženo 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 Ablymico 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 Ablymico 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 a dětí ve věku od 6 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost liraglutidu u dětí mladších 6 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Ablymico je určen pouze k subkutánnímu podání. Nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně.

Přípravek Ablymico 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 Ablymico přibližně ve stejnou denní dobu, která je jako nejvhodnější denní doba stanovena. Místa vpichu mají být vždy obměňována, aby se snížilo riziko amyloidových depozit v místě vpichu (viz bod 4.8).

Další pokyny o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aspirace ve spojení s celkovou anestezií nebo hlubokou sedací

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

Pacienti se srdečním selháním

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle *New York Heart Association* (NYHA). Liraglutid se proto 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 více,
- léčených dalšími přípravky k úpravě tělesné hmotnosti,
- se sekundární obezitou při endokrinních 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 s idiopatickým střevním zánětem 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. Skutečností, že značný hmotnostní úbytek může zvýšit riziko cholelitiázy (a tím i cholecystitidy), je vysvětlena vyšší četnost 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 preexistujícím 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 (palpitací 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 inzulínu 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 liraglutid používán jako náhrada za inzulín.
U pacientů se závislostí na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku 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 dávkou 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 známo.

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 liraglutid v období 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

Liraglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zejména během prvních 3 měsíců léčby liraglutidem se však mohou vyskytnout závratě.

Pokud se závratě objeví, je třeba řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost liraglutidu byla hodnocena v 5 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 liraglutidem gastrointestinální reakce (67,9 %) (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 4 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Hlášené nežádoucí účinky u dospělých

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie*	Dehydratace		
Psychiatrické poruchy		Insomnie**			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať Dysgeuzie			
Srdeční poruchy			Tachykardie		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Zácpa	Sucho v ústech Dyspepsie Gastritida Gastroezofageální refluxní choroba Bolest v horní polovině břicha Nadýmání Říhání Břišní distenze	Pankreatitida*** Zpožděné vyprazdňování žaludku****		Střevní obstrukce†
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza***	Cholecystitida***		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Kopřivka		Kožní amyloidóza
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní selhání ledvin Porucha funkce ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu Astenie Únava	Malátnost		
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy Zvýšené hladiny amylázy			

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

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

*** Viz bod 4.4.

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

† Nežádoucí účinek z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie u pacientů bez diabetu mellitu 2. typu

V klinických hodnoceních u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů bez diabetu mellitu 2. typu léčených liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické

příhody (vyžadující pomoc další osoby). Příznaky hypoglykemických příhod byly hlášeny u 1,6 % pacientů léčených liraglutidem a 1,1 % pacientů užívajících placebo. Tyto příhody však nebyly potvrzeny 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 liraglutidem v kombinaci s dietou a cvičením byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující pomoc další osoby) u 0,7 % pacientů léčených liraglutidem a pouze u pacientů léčených souběžně deriváty sulfonylurey. Rovněž byla u těchto pacientů zdokumentována symptomatická hypoglykemie (u 43,6 % pacientů léčených liraglutidem a u 27,3 % pacientů užívajících placebo). U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni deriváty sulfonylurey, hlásilo 15,7 % pacientů léčených liraglutidem a 7,6 % pacientů užívajících placebo zdokumentované symptomatické hypoglykemické příhody (definované jako hladina glukózy v plazmě $\leq 3,9$ mmol/l doprovázená příznaky).

Hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu léčených inzulinem

V klinickém hodnocení u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených inzulinem a liraglutidem v dávce 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 v dávce 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 v dávce 3,0 mg/den a 51,8 % pacientů léčených placebem. U pacientů souběžně léčených deriváty sulfonylurey, hlásilo 60,9 % pacientů léčených liraglutidem v dávce 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 liraglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) se může při léčbě liraglutidem 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. hypotenze, palpitace, dušnost a edém. 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 liraglutidem byly hlášeny reakce v místě vpichu. Tyto reakce byly obvykle mírné a přechodné a většina z nich v průběhu léčby vymizela.

Tachykardie

V klinických hodnoceních byla u pacientů léčených liraglutidem 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 liraglutidem odezněla.

Kožní amyloidóza

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

Pediatrická populace

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

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

Procento pacientů 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.

V klinickém hodnocení provedeném u dětí ve věku 6 do méně než 12 let s obezitou (klinické hodnocení 4392) bylo 56 pacientů vystaveno liraglutidu po dobu 56 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí s obezitou srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospívající a dospělé populace.

Děti hlásily více gastrointestinálních příhod ve skupině s liraglutidem i placebem ve srovnání s dospívajícími a dospělými, přičemž u dětí bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení zvracení ve srovnání s dospívajícími.

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 podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 příznivý 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, kterých 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 $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Všechny 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 5-7). Ve 160týdenní části klinického hodnocení 1 docházelo k úbytku tělesné hmotnosti zejména během prvního roku, a tento úbytek přetrvával po celou dobu 160 týdnů. V klinickém hodnocení 4 si hmotnostní úbytek dosažený před zahájením léčby liraglutidem udrželo více pacientů (81,4 %) než u placeba (48,9 %). Konkrétní údaje o hmotnostním úbytku, respondérech, časovém průběhu a kumulativní distribuci změny hmotnosti (%) pro klinická hodnocení 1-4 jsou uvedeny v tabulkách 5-9 a na obrázcích 1, 2 a 3.

Hmotnostní úbytek po 12 týdnech léčby dávkou 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 předpovídá dosažení hmotnostního úbytku $\geq 5\%$ a u 51 % se předpovídá 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 liraglutidem a u 11 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Odhadovaný čas do nástupu diabetu mellitu 2. typu byl u pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg 2,7násobně delší (s 95% intervalem spolehlivosti [1,9; 3,9]) a poměr rizik pro riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu byl u liraglutidu 0,2 oproti placebu.

Kardiometabolické rizikové faktory

Léčba liraglutidem významně zlepšila systolický krevní tlak a obvod pasu v porovnání s placebem (tabulky 5, 6 a 7).

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 8).

Tabulka 5 Klinické hodnocení 1: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 2 437)	Placebo (n = 1 225)	Liraglutid 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)

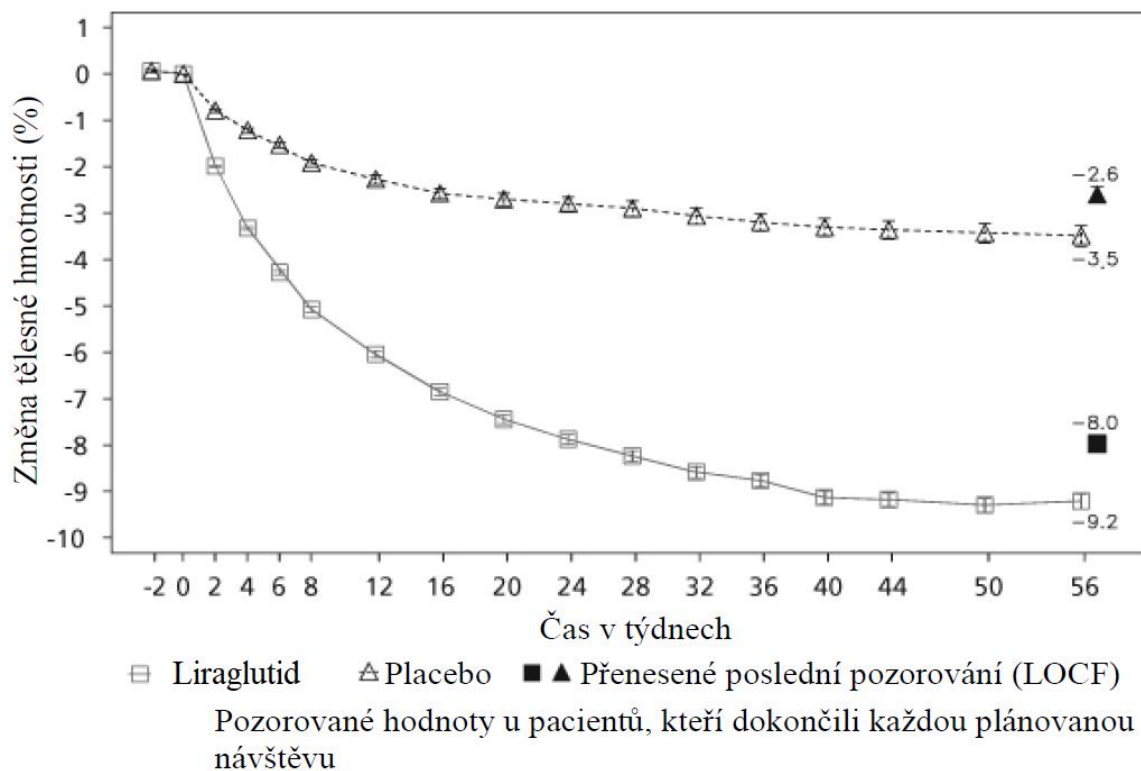
	Liraglutid (n = 2 437)		Placebo (n = 1 225)		Liraglutid vs. placebo
Tělesná hmotnost					
Procento pacientů s úbytkem ≥ 5 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95 % CI)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)
Procento pacientů s úbytkem > 10 % tělesné hmotnosti v 56. týdnu, % (95 % CI)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Hladina glukózy v krvi a kardiometabolické faktory					
	Výchozí hodnota	Změna	Výchozí hodnota	Změna	
HbA1c, %	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, HbA1c, 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 šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování.					
*p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FPG = hladina glukózy v plazmě na lačno. SD = směrodatná odchylka.					

Tabulka 6 Klinické hodnocení 1: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů ve 160. týdnu

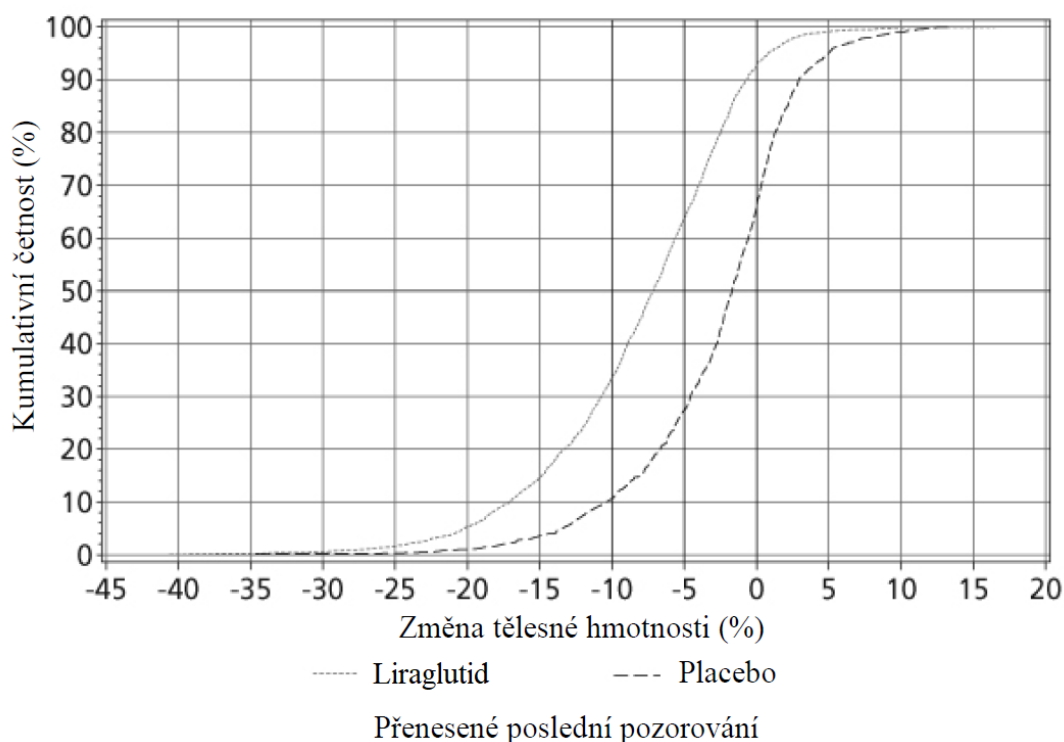
	Liraglutid (n = 1 472)		Placebo (n = 738)		Liraglutid vs. placebo
Tělesná hmotnost					
Výchozí hodnota, kg (SD)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Průměrná změna ve 160. týdnu, % (95% CI)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Průměrná změna ve 160. týdnu, kg (95% CI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Procento pacientů 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	
HbA1c, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolický krevní tlak, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Obvod pasu, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Analýza celého souboru. U tělesné hmotnosti, HbA1c, FPG, krevního tlaku a obvodu pasu jsou výchozími hodnotami průměry, změny od výchozí hodnoty ve 160. týdnu jsou odhadované průměry (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 šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování.

**p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. FP = 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 tělesné hmotnosti (%) po 56 týdnech léčby v klinickém hodnocení 1

Tabulka 7 Klinické hodnocení 2: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a kardiometabolických parametrů v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 412)		Placebo (n = 211)		Liraglutid 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	
HbA1c, %	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, HbA1c, 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 šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování.

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

Tabulka 8 Klinické hodnocení 3: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti a indexu apnoe-hypopnoe ve 32. týdnu

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

Index apnoe-hypopnoe, příhody/hodina	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)
---	------	-------	------	------	---------------------

Analýza celého souboru. Výchozími hodnotami jsou průměry, změny od výchozí hodnoty ve 32. týdnu jsou odhadované průměry (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 šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování.

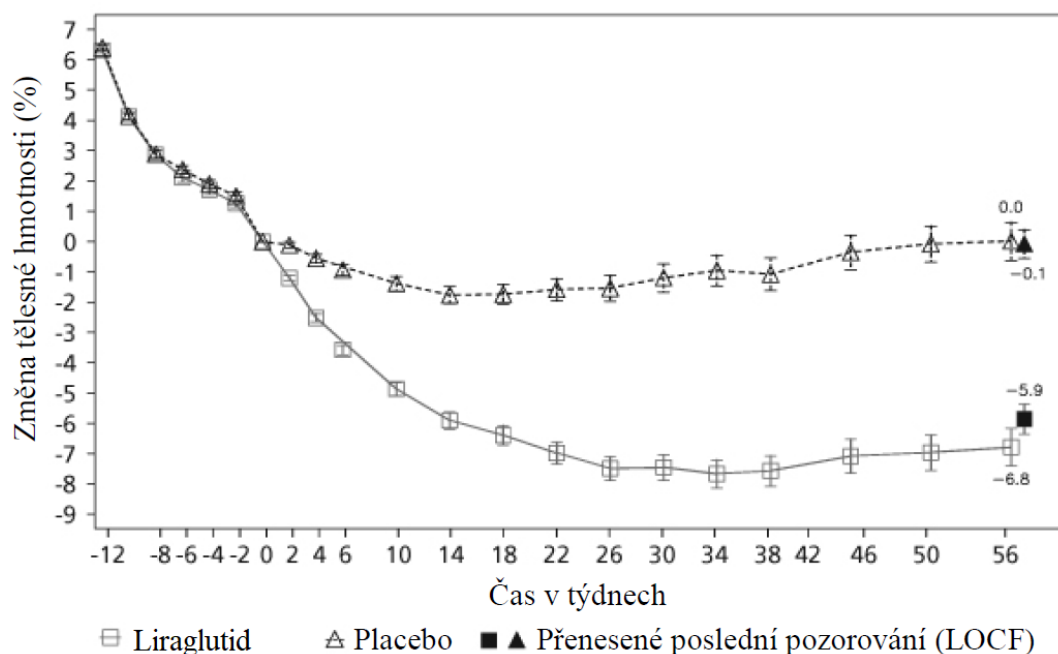
*p < 0,05. **p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 9 Klinické hodnocení 4: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 207)	Placebo (n = 206)	Liraglutid 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 šancí. Chybějící hodnoty po začátku byly přiřazeny pomocí přenesených posledních pozorování.

**p < 0,0001. CI = interval spolehlivosti. SD = směrodatná odchylka.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili každou plánovanou návštěvu

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 liraglutid, nebo placebo.

Imunogenita

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

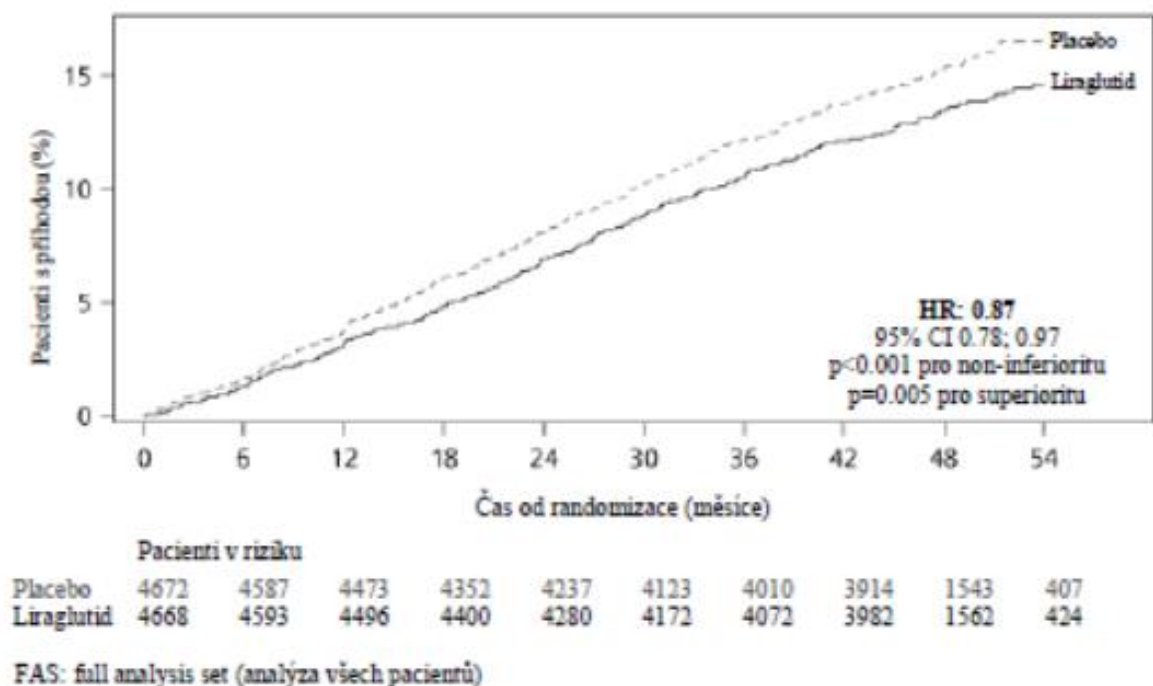
Kardiovaskulární zhodnocení

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 liraglutidem došlo k 6 MACE u pacientů léčených liraglutidem a 10 MACE u pacientů užívajících placebo. Poměr rizik a 95% CI je 0,33 [0,12; 0,90] u liraglutidu oproti placebo. V klinických hodnoceních fáze 3 bylo u liraglutidu pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence o 2,5 tepů za minutu (v rozmezí od 1,6 do 3,6 tepů za minutu napříč klinickými hodnoceními) oproti výchozí hodnotě. Srdeční frekvence dosáhla vrcholu po cca 6 týdnech. Dlouhodobý klinický dopad tohoto průměrného zvýšení srdeční frekvence nebyl stanoven. Změna srdeční frekvence byla po vysazení liraglutidu reverzibilní (viz bod 4.4).

Klinické hodnocení LEADER (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) zahrnovalo 9 340 pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu. Výrazná většina z těchto pacientů měla diagnostikováno 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 HbA1c 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.



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

Pediatrická populace

V dvojité zaslepeném klinickém hodnocení porovnávajícím účinnost a bezpečnost liraglutidu ve srovnání s placebem při hmotnostním úbytku u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou, byl liraglutid po 56 týdnech léčby superiorní vůči placebu v redukci hmotnosti (hodnoceno jako skóre standardní odchylky BMI) (tabulka 10).

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 10). Po 26týdenním follow-up období s vysazením přípravku byl u liraglutidu v porovnání s placebem pozorován opětovný nárůst hmotnosti (tabulka 10).

Tabulka 10 Klinické hodnocení 4180: Změny oproti výchozí hodnotě u tělesné hmotnosti a BMI v 56. týdnu a změna BMI SDS od 56. do 82. týdne

	Liraglutid (n = 125)	Placebo (n = 126)	Liraglutid 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			

	Liraglutid (n = 125)	Placebo (n = 126)	Liraglutid vs. placebo
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 ≥ 5% snížením výchozího BMI v 56. týdnu, % (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Podíl pacientů s ≥ 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. týdne jsou odhadované průměry (nejmenší čtverce) a léčebné kontrasty v 82. týdnu jsou odhadované léčebné rozdíly. U části pacientů se snížením výchozího BMI o ≥ 5 % / ≥ 10 %, jsou uváděny odhadované poměry šancí. Chybějící pozorování byla imputována z ramene s placebem na základě tzv. „jump to a reference“ vícenásobným (× 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.

Byla provedena 16týdenní dvojité zaslepená, 36týdenní otevřená studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost liraglutidu u pediatrických pacientů s Prader-Williho syndromem a obezitou. Do studie bylo zařazeno 32 pacientů ve věku 12 až < 18 let (část A) a 24 pacientů ve věku 6 až < 12 let (část B). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání liraglutidu nebo placeba. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg bylo navyšování dávky zahájeno nižší dávkou 0,3 mg namísto 0,6 mg a byla jim navyšována na maximální dávku 2,4 mg.

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

V tomto klinickém hodnocení nebyla zaznamenána žádná další bezpečnostní rizika.

V 56týdenním dvojité zaslepeném klinickém hodnocení bylo 82 dětí ve věku 6 až < 12 let s obezitou randomizováno v poměru 2:1 do skupiny léčené liraglutidem v dávce 3,0 mg nebo placebem jednou denně. Všem pacientům bylo po celou dobu klinického hodnocení poskytnuto odborné vedení v oblasti zdravé výživy a fyzické aktivity.

Na konci léčby (56. týden) bylo zlepšení BMI při podávání liraglutidu superiority a klinicky významné ve srovnání s placebem (viz tabulka 11). Kromě toho vyšší podíl pacientů dosáhl při podávání liraglutidu ≥ 5% snížení BMI ve srovnání s placebem (viz tabulka 11).

Tabulka 11 SCALE KIDS 4392: Výsledky v 56. týdnu

	Liraglutid (n = 56)	Placebo (n = 26)	Liraglutid vs. placebo
BMI			
Výchozí průměrná hodnota BMI, kg/m ² (SD)	30,9 (4,7)	31,3 (7,0)	
Průměrná změna od výchozí hodnoty, % (95% CI)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56; -3,24)

	Liraglutid (n = 56)	Placebo (n = 26)	Liraglutid vs. placebo
Podíl pacientů s $\geq 5\%$ snížením výchozího BMI v 56. týdnu, poměr šancí (95% CI)	46,2 %	8,7 %	6,27 (1,36; 28,79)
Tělesná hmotnost			
Výchozí průměrná tělesná hmotnost, kg (SD)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Průměrná změna od výchozí hodnoty, % (95% CI)	1,59	9,96	-8,37 (-13,39; -3,34)

BMI: index tělesné hmotnosti, SD: směrodatná odchylka, CI: interval spolehlivosti.

Pro BMI a tělesnou hmotnost 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 podíl pacientů se snížením výchozího BMI o $\geq 5\%$, jsou uváděny odhadované poměry šancí.

ANCOVA: Odpovědi v 56. týdnu byly analyzovány pomocí analýzy kovariančního modelu s randomizovanou léčbou, stratifikačními skupinami (pohlaví a Tannerova fáze na počátku studie) a interakcí mezi stratifikačními skupinami jako faktory a výchozím stavem příslušného cílového parametru jako kovariátou. RD-MI: Chybějící pozorování byla vícenásobně imputována ($\times 1\,000$) od zařazených účastníků bez ohledu na randomizované léčebné rameno.

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 plazmatické proteiny ($> 98\%$).

Biotransformace

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky liraglutidu značeného [³H] zdravým subjektům byl hlavní složkou v plazmě intaktní liraglutid. Byly zjištěny dva méně významné metabolity v plazmě ($\leq 9\%$ a $\leq 5\%$ celkové expozice plazmatické 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 jedinci o 13-23 %. Expozice byla významně nižší (44 %) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga > 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 %, resp. 26 %.

Pediatrická populace

V klinických studiích u dospívajících pacientů s obezitou ve věku 12 až méně než 18 let byly hodnoceny farmakokinetické vlastnosti liraglutidu v dávce 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 liraglutidu v dávce 3,0 mg byly také hodnoceny v klinických studiích u dětí s obezitou ve věku 6 až méně než 12 let (59 pacientů, tělesná hmotnost 35-114 kg). Expozice liraglutidu u dětí ve věku 6 až méně než 12 let byla vyšší než u dospělých a dospívajících. Po korekci s ohledem na tělesnou hmotnost byla expozice podobná jako u dospělých a dospívajících.

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 nejednoznačným 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 juvenilních 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

Propylenglykol
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Fenol
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Látky přidané k přípravku Ablymico 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

18 měsíců

Po prvním použití: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (brombutyl) a laminovaným pryžovým uzávěrem obsažená v jednorázovém vícedávkovém předplněném peru zhotoveném z akrylonátbutadienestyrenu, polyacetalu a polycyklohexylendimehtyltereftalátu.

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 zacházení s ním

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

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

Pero je určené k použití s jednorázovými jehlami o délce do 8 mm a síle 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2036/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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 ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Španělsko

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18
61118 Bad Vilbel, Hesse
Německo

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ablymico 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru
liraglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

propylenglykol, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, fenol, hydroxid sodný/kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 pero

3 pera

5 per

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jehly nejsou součástí balení.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

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

EXP

Jeden 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.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 -18

61118 Bad Vilbel

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2036/001 – 1 x 3 ml

EU/1/26/2036/002 – 3 x 3 ml

EU/1/26/2036/003 – 5 x 3 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ablymico

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/CESTY PODÁNÍ**

Ablymico 6 mg/ml injekce
liraglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

1. Co je přípravek Ablymico a k čemu se používá

Co je přípravek Ablymico

Přípravek Ablymico je léčivý přípravek sloužící k dosažení úbytku tělesné hmotnosti, který obsahuje léčivou látku liraglutid. Je podobný přirozeně se vyskytujícímu hormonu zvanému peptid podobný glukagonu 1 (GLP-1), který se po jídle uvolňuje ze střev. Přípravek Ablymico působí na receptory v mozku, které ovlivňují chuť k jídlu, a způsobuje, že se cítíte nasycenější a méně hladový(á). Tak Vám může pomoci jíst méně a zredukovat tělesnou hmotnost.

K čemu se přípravek Ablymico používá

Přípravek Ablymico se používá k dosažení hmotnostního úbytku jako doplňková léčba k dietě a cvičení u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří mají:

- BMI 30 kg/m² nebo vyšší (obezita) nebo
- BMI 27 kg/m² a nižší než 30 kg/m² (nadváha) a trpí zdravotními problémy souvisejícími s tělesnou hmotností (např. diabetes, vysoký krevní tlak, abnormální hladiny tuků v krvi nebo potíže s dýcháním během spánku zvané „obstrukční spánková apnoe“).

BMI (index tělesné hmotnosti, *body mass index*) je měřítko tělesné hmotnosti vztažené k výšce pacienta.

V léčbě přípravkem Ablymico smíte pokračovat pouze, pokud u Vás po 12 týdnech užívání dávky 3,0 mg denně došlo k minimálně 5% úbytku Vaší počáteční tělesné hmotnosti (viz bod 3). Poradte se s lékařem před tím, než budete s léčbou dále pokračovat.

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

- obezitu (diagnostikovanou lékařem)
- tělesnou hmotnost nad 60 kg.

V léčbě přípravkem Ablymico smíte pokračovat pouze, pokud u Vás po 12 týdnech léčby při dávce 3,0 mg denně nebo maximální tolerované dávce došlo alespoň k 4% poklesu BMI (viz bod 3).

Porad'te se s l'kařem p'ed t'ím, než budete s l'čbou dále pokračovat.

Přípravek Ablymico je indikován jako doplňková l'čba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dětí ve věku od 6 do < 12 let s:

- obezitou (diagnostikovanou l'kařem)
- tělesnou hmotností ≥ 45 kg.

V l'čbě přípravkem Ablymico smíte pokračovat, pouze pokud u Vás po 12 týdnech l'čby při dávce 3,0 mg denně nebo maximální tolerované dávce došlo alespoň k 4% poklesu BMI (viz bod 3).

Porad'te se s l'kařem p'ed t'ím, než budete s l'čbou dále pokračovat.

Dieta a cvičení

L'kař Vám nejprve stanoví dietní a cvičební program. Během používání přípravku Ablymico dodržujte pokyny, které jste v rámci tohoto programu obdržel(a).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ablymico používat

Nepoužívejte přípravek Ablymico

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ablymico se porad'te se svým l'kařem, l'kárníkem nebo zdravotní sestrou.

Trpíte-li závažným srdečním selháním, není používání přípravku Ablymico doporučeno.

S použitím tohoto přípravku u pacientů ve věku 75 let a starších jsou jen malé zkušenosti. Pokud je Vám 75 let a více, použití se nedoporučuje.

S použitím tohoto přípravku u pacientů s ledvinovými problémy jsou jen malé zkušenosti. Trpíte-li onemocněním ledvin, či pokud podstupujete dialýzu, porad'te se s l'kařem.

S použitím tohoto přípravku u pacientů s jaterními problémy jsou jen malé zkušenosti. Pokud máte potíže s játry, porad'te se s l'kařem.

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

Pokud víte, že máte podstoupit chirurgický výkon, při němž budete v anestezii (uspání), informujte l'kaře, že používáte přípravek Ablymico.

Lidé s diabetem (cukrovkou)

Pokud máte diabetes (cukrovku), nepoužívejte přípravek Ablymico jako náhradu za inzulin.

Zánět slinivky břišní

Informujte svého l'kaře, pokud trpíte onemocněním slinivky břišní nebo jste je někdy prodělal(a).

Zánět žlučníku a žlučové kameny

Pokud značně snížíte tělesnou hmotnost, existuje riziko tvorby žlučových kamenů, a tím i zánětu žlučníku. Pokud pociťujete silnou bolest v horní části břicha, obvykle silnější na pravé straně pod žebry, přestaňte přípravek Ablymico používat a kontaktujte okamžitě l'kaře. Bolest se může rozšiřovat až do zad nebo do pravého ramene. Viz bod 4.

Onemocnění štítné žlázy

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

Srdeční frekvence

Pokud máte během léčby přípravkem Ablymico palpitace (pocítujete bušení srdce) nebo pokud pocítujete v klidu prudké bušení srdce, sdělte to svému lékaři.

Ztráta tekutin a dehydratace

Při zahájení léčby přípravkem Ablymico může dojít ke ztrátě tělesných tekutin nebo dehydrataci (odvodnění). K tomu může dojít vlivem pocitu na zvracení či následkem zvracení a průjmu. Je důležité, abyste zabránil(a) dehydrataci pitím dostatečného množství tekutin. Máte-li jakékoli otázky nebo obavy, promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Viz bod 4.

Děti

Bezpečnost a účinnost liraglutidu u dětí mladších 6 let nebyla studována.

Další léčivé přípravky a přípravek Ablymico

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, pokud:

- užíváte antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky) zvaná „deriváty sulfonylurey“ (např. glimepirid nebo glibenklamid) nebo pokud používáte inzulin – při užívání těchto léčiv spolu s přípravkem Ablymico Vám může poklesnout hladina cukru v krvi (hypoglykemie). Lékař Vám může upravit dávku antidiabetik tak, aby zabránil poklesu hladiny cukru v krvi. Varovné známky nízké hladiny cukru v krvi najdete v bodě 4. Pokud si upravíte dávku inzulinu, lékař Vám může doporučit častější sledování hladiny cukru v krvi.
- užíváte warfarin nebo jiná perorální léčiva (užívaná ústy), která snižují srážlivost krve (antikoagulancia). 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, přípravek Ablymico nepoužívejte. Není totiž známo, zda přípravek Ablymico může mít vliv dítě.

Pokud používáte přípravek Ablymico, nekojte. Není totiž známo, zda liraglutid přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ablymico pravděpodobně neovlivňuje Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Někteří pacienti mohou při používání přípravku Ablymico pocítovat závratě, hlavně během prvních 3 měsíců léčby (viz bod „**Možné nežádoucí účinky**“). Pokud pocítujete závratě, buďte při řízení nebo obsluhování strojů obzvláště opatrní. Pokud potřebujete jakékoli další informace, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Ablymico obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Ablymico používá

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

Lékař Vám nejprve stanoví dietní a cvičební program. Během používání přípravku Ablymico dodržujte pokyny, které jste v rámci tohoto programu obdržel(a).

Jaké množství přípravku Ablymico si aplikovat

Dospělí

Léčba započne nízkou dávkou, která se bude postupně v průběhu prvních pěti týdnů léčby zvyšovat.

- Při prvním zahájení používání přípravku Ablymico je počáteční dávka je 0,6 mg jedenkrát denně po dobu minimálně jednoho týdne.
- Lékař Vás poučí, abyste postupně zvyšoval(a) dávku o 0,6 mg, obvykle každý týden, dokud nedosáhnete doporučené dávky 3,0 mg jedenkrát denně.

Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Ablymico máte každý týden použít. Obvykle se doporučuje postupovat podle níže uvedené tabulky.

Týden	Aplikovaná dávka
1. týden	0,6 mg jedenkrát denně
2. týden	1,2 mg jedenkrát denně
3. týden	1,8 mg jedenkrát denně
4. týden	2,4 mg jedenkrát denně
5. týden a dále	3,0 mg jedenkrát denně

Jakmile dosáhnete doporučené dávky 3,0 mg v 5. týdnu léčby, pokračujte v podávání této dávky až do skončení léčebného období. Dále svou dávku nezvyšujte.

Lékař bude pravidelně Vaši léčbu hodnotit.

Děti a dospívající (6 až 18 let)

U dětí a dospívajících ve věku od 6 do méně než 18 let je třeba použít podobný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka výše pro dospělé). 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.

Jak a kdy se přípravek Ablymico používá

- Před prvním použitím pera Vám lékař nebo zdravotní sestra ukáží, jak se pero používá.
- Přípravek Ablymico můžete použít kdykoli během dne, s jídlem a pitím nebo bez nich.
- Používejte přípravek Ablymico každý den přibližně ve stejnou dobu – vyberte si denní dobu, která je pro Vás nejlepší.

Kam si aplikovat injekci

Přípravek Ablymico se podává jako injekce pod kůži (subkutánní injekce).

- Nejlepší místa k aplikaci jsou přední část pasu (břicho), přední strana stehů nebo horní část paže.
- Každý den obměňujte místo, kam si injekci aplikujete, abyste snížil(a) riziko vzniku hrbolků.
- Neaplikujte si injekci do žíly ani do svalu.

Podrobné pokyny k použití jsou uvedeny na druhé straně této příbalové informace.

Osoby s diabetem (cukrovkou)

Sdělte svému lékaři, že máte diabetes (cukrovku). Lékař Vám může upravit dávku antidiabetik tak, aby se zabránilo poklesu hladiny cukru v krvi.

- Nemíchejte přípravek Ablymico s jinými injekčními přípravky (např. inzulinu).
- Nepoužívejte přípravek Ablymico v kombinaci s jinými přípravky, které obsahují agonisty

GLP-1 receptoru (např. exenatid nebo lixisenatid).

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ablymico, než jste měl(a)

Pokud použijete více přípravku Ablymico, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři nebo ihned navštivte nemocnici. Balení léku si vezměte s sebou. Můžete vyžadovat léčbu. Může dojít k následujícím účinkům:

- pocit na zvracení
- zvracení
- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie). Přečtěte si „Časté nežádoucí účinky“ o varovných příznacích nízké hladiny cukru v krvi.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Ablymico

- Pokud zapomenete jednu dávku a vzpomenete si v průběhu 12 hodin od obvyklé doby podání, aplikujte si ji hned, jak si na to vzpomenete.
- Pokud však od doby, kdy jste měl(a) přípravek Ablymico použít, uplynulo více než 12 hodin, vynechejte zmeškanou dávku a aplikujte si injekčně další dávku následující den v obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte dávku ani dávku nezvyšujte následující den, abyste vynechanou dávku nahradil(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ablymico

Nepřestávejte přípravek Ablymico používat, aniž byste si o tom promluvil(a) se svým lékařem.

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

U pacientů používajících liraglutid bylo vzácně hlášeno několik těžkých alergických reakcí (anafylaxe). Pokud máte příznaky, jakými jsou např. potíže s dýcháním, otok obličeje a hrdla a rychlý srdeční tep, musíte ihned vyhledat lékaře.

U pacientů používajících liraglutid byly méně často hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy). Pankreatitida je závažný, potencionálně život ohrožující stav.

Pocítíte-li následující závažné příznaky, ukončete používání přípravku Ablymico a okamžitě kontaktujte lékaře:

- Silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může zasahovat až do zad, rovněž pocit na zvracení a zvracení. Mohou to být příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Další nežádoucí účinky

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

- pocit na zvracení, zvracení, průjem, zácpa, bolest hlavy – tyto obvykle po několika dnech nebo týdnech odezní.

Časté: mohou se projevit až u 1 z 10 pacientů

- žaludeční a střevní potíže, jako jsou: porucha trávení (dyspepsie), zánět žaludeční sliznice (gastritida), nepříjemný pocit v oblasti žaludku, bolest v horní části břicha, pálení žáhy, pocit nadmutí, větry (flatulence), říhání a sucho v ústech
- pocit slabosti nebo únavy
- změna vnímání chuti

- závrať
- problémy se spaním (nespavost). Ta se obvykle objevuje během prvních 3 měsíců léčby
- žlučové kameny
- vyrážka
- reakce v místě vpichu (jako podlitiny, bolest, podráždění, svědění a vyrážka)
- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie). Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi se mohou objevit náhle a mohou zahrnovat: studený pot, chladnou bledou kůži, bolest hlavy, rychlý srdeční tep, pocit na zvracení, pocit velkého hladu, změny vidění, ospalost, pocit slabosti, nervozitu, úzkost, zmatenost, potíže se soustředěním a třes. Lékař Vám řekne, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit a co dělat, když zaznamenáte tyto varovné příznaky.
- zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. lipázy a amylázy).

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

- ztráta tekutin (dehydratace). Ta je pravděpodobnější na začátku léčby a může k ní docházet kvůli zvracení, pocitu na zvracení a průjmům
- zpoždění ve vyprazdňování žaludku
- zánět žlučníku
- alergické reakce včetně kožní vyrážky
- celkový pocit nemoci
- zrychlený tep.

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

- snížená funkce ledvin
- akutní selhání ledvin. Příznaky mohou zahrnovat snížení objemu moči, kovovou chuť v ústech a snadnou tvorbu modřin.

Není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

- Neprůchodnost střev. Těžká forma zácpy s dalšími příznaky, jako je bolest břicha, nadýmání, zvracení atd.
- Hrbolky pod kůží mohou být 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 Ablymico uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Ablymico po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před prvním použitím:

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

Jakmile začnete pero používat:

Pero můžete uchovávat při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 1 měsíce. Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu.

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 Ablymico obsahuje

- Léčivou látkou je liraglutid. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu.
- Dalšími složkami jsou propylenglykol, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, fenol, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak přípravek Ablymico vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ablymico je dodáván jako čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý injekční roztok v předplněném peru. 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.

Přípravek Ablymico je dostupný ve velikostech balení 1, 3 nebo 5 per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Jehly nejsou součástí balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

Universal Farma, S.L
C. El Tejido, 2
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Španělsko

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Vienna
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

FARAN S.A.
Τηλ: +30 2106254175

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG Labo - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd.
Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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 <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Pokyny k použití přípravku Ablymico 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

Před použitím předplněného pera Ablymico si **pečlivě přečtěte tyto pokyny**. **Nepoužívejte pero bez odpovídajícího proškolení** lékařem nebo zdravotní sestrou.

Nejprve pero zkontrolujte a **ujistěte se, že obsahuje přípravek Ablymico 6 mg/ml**. Poté si prostudujte následující obrázky a seznamte se se všemi částmi pera a jehly.

Pokud jste nevidomý(á) či slabozraký(á) a nejste schopen (schopna) přečíst údaje na počítadle dávky svého pera, nepoužívejte toto pero bez pomoci. Požádejte o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a je proškolená v používání předplněného pera Ablymico.

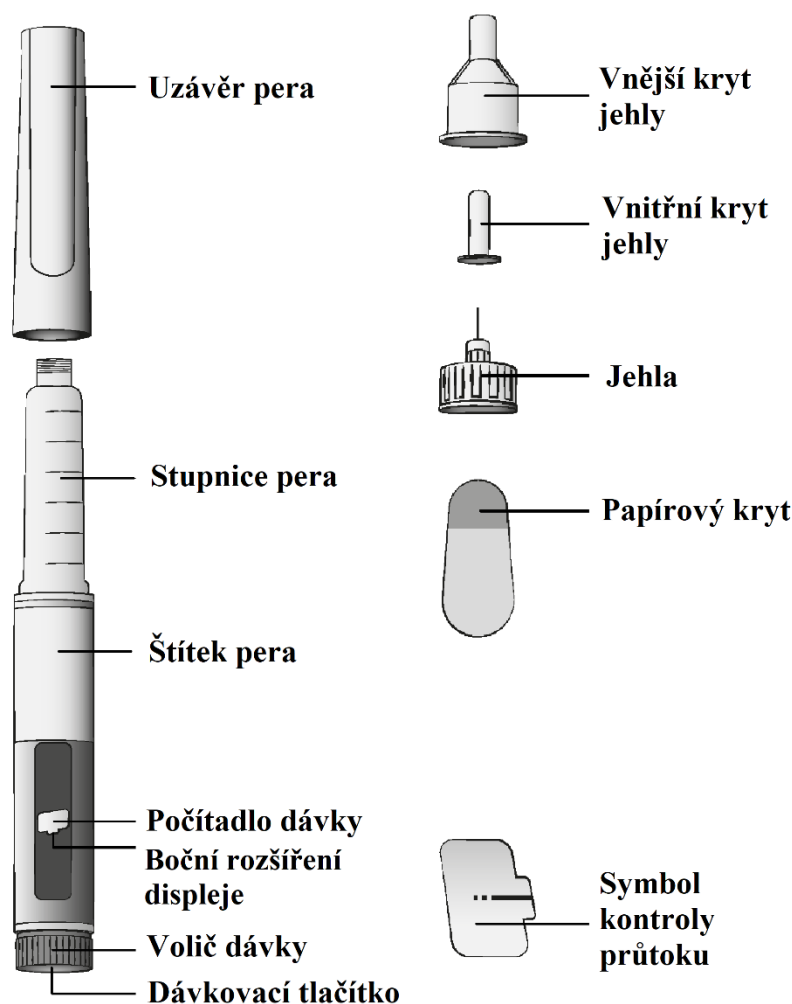
Vaše pero je předplněné dávkovací pero. Obsahuje 18 mg liraglutidu a aplikuje dávky 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg. Pero je určeno k použití s jednorázovými jehlami o délce do 8 mm a síle 32 G.

Jehly nejsou součástí balení.

⚠ Důležité upozornění

Věnujte těmto poznámkám zvláštní pozornost, neboť jsou důležité pro bezpečné používání pera.

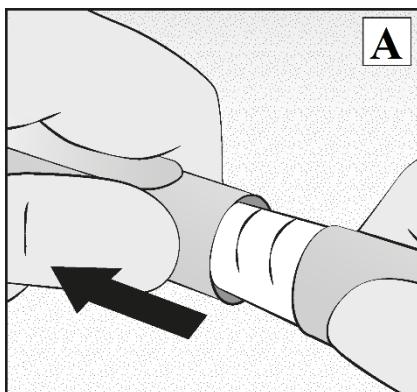
Předplněné pero a jehla Ablymico (příklad)



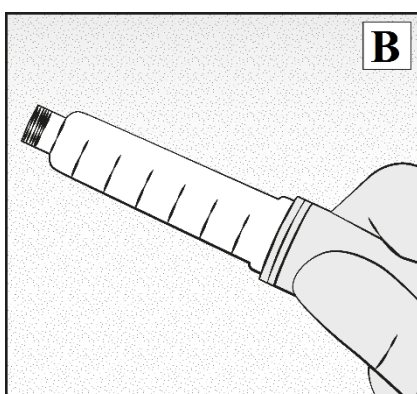
1 Připravte si pero a novou jehlu

- **Zkontrolujte název a barevný štítek** pera a ujistěte se, že pero obsahuje přípravek Ablymico. To je obzvlášť důležité, pokud používáte více než jeden typ léku aplikovaného injekčně. Použití špatného léku může poškodit Vaše zdraví.

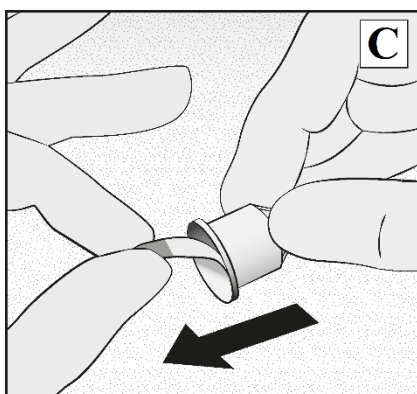
- **Sejměte uzávěr pera.**



- **Zkontrolujte, zda je roztok v peru čirý a bezbarvý. Pokud je roztok zakalený, pero nepoužívejte.**

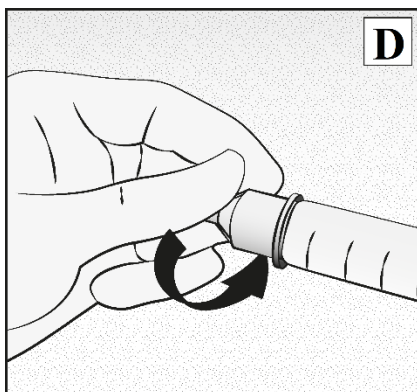


- **Vezměte si novou jehlu a odtrhněte papírový kryt.**



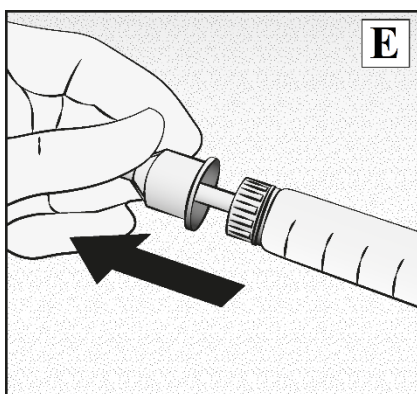
Ujistěte se, že jste jehlu správně nasadil(a).

- **Nasad'te jehlu rovně na pero.**
- **Našroubujte ji a utáhněte.**



Jehla je chráněna dvěma kryty. Oba kryty je nutné sejmut. Pokud zapomenete odstranit oba kryty, roztok si neaplikujete.

- **Sejměte vnější kryt jehly a ponechejte si jej pro pozdější potřebu.** Budete jej potřebovat po podání injekce, abyste mohl(a) jehlu bezpečně sejmut z pera.



- **Sejměte vnitřní kryt jehly a vyhod'te jej.** Pokud byste se pokusil(a) jej opět nasadit, mohl(a) byste se o jehlu nechtěně píchnout.

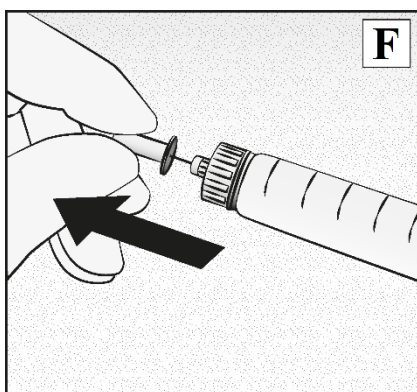
Na hrotu jehly se může objevit kapka roztoku. To je normální, ale i přesto musíte zkontrolovat průtok, pokud používáte nové pero poprvé.

Nenasazujte na pero novou jehlu, dokud nejste připraven(a) si injekci aplikovat.

⚠ **Pro každou aplikaci vždy použijte novou jehlu.**

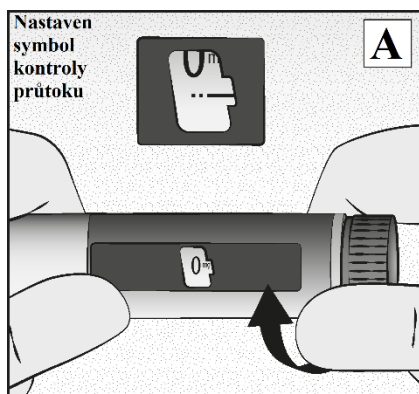
Tím se může předejít ucpání jehel, kontaminaci, infekci a nepřesnému dávkování.

⚠ **Nikdy nepoužívejte ohnutou či poškozenou jehlu.**



2 Zkontrolujte průtok u každého nového pera

- Pokud již pero používáte, přejděte ke kroku 3 „Nastavení dávky“. Průtok zkontrolujte pouze před **první aplikací injekce u každého nového pera**.
- Otáčejte voličem dávky na **symbol kontroly průtoku** (● ● ■) přímo za 0. Ujistěte se, že je symbol kontroly průtoku přesně ve středu bočního rozšíření displeje.



- Držte pero s jehlou směrem vzhůru.

Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko, dokud se počítadlo dávky nevrátí na 0. 0 musí být 0 musí být přesně ve středu bočního rozšíření displeje. Na hrotu jehly se musí objevit kapka roztoku.

Na hrotu jehly může zůstat malá kapka, kterou si však neaplikujete.

Pokud se kapka neobjeví, opakujte krok 2 „Zkontrolujte průtok u každého nového pera“, a to až 6krát. Pokud se stále žádná kapka neobjevuje, vyměňte jehlu a zopakujte krok 2 „Zkontrolujte průtok u každého nového pera“ ještě jednou.

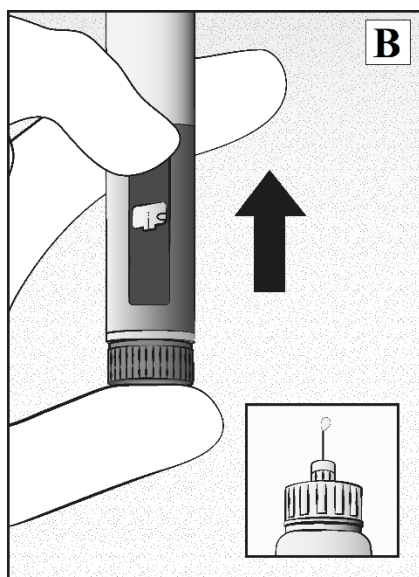
Pokud se kapka ani poté neobjeví, pero zlikvidujte a použijte nové.

⚠ **Vždy před prvním použitím nového pera zkontrolujte, zda se na hrotu jehly objeví kapka.** Tak se ujistíte, že průtok roztoku nic nebrání.

Pokud se neobjeví žádná kapka, **nedoje** k aplikaci žádného léku, i kdyby se počítadlo dávky pohybovalo.

Může to znamenat, že došlo k ucpání nebo poškození jehly.

Pokud před první injekcí pomocí každého nového pera nezkontrolujete průtok, může se stát, že nedojde k aplikaci předepsané dávky, a tedy ani k zamýšlenému účinku přípravku Ablymico.



3 Nastavení dávky

- **Otáčejte voličem dávky, dokud počítadlo dávky nezobrazí Vaši dávku (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg nebo 3,0 mg).**

Pokud zvolíte špatnou dávku, můžete ji opravit otočením voliče dávky směrem dopředu nebo dozadu. Na peru lze nastavit maximálně 3,0 mg.

Volič dávky mění dávku. Pouze počítadlo dávky ukazuje, kolik mg na dávku jste zvolil(a).

Můžete zvolit až 3,0 mg na dávku. Pokud pero obsahuje méně než 3,0 mg, počítadlo dávky se zastaví, než se zobrazí 3,0.

Volič dávky cvaká jiným způsobem při otáčení dopředu, zpět nebo přes počet zbývajících mg.

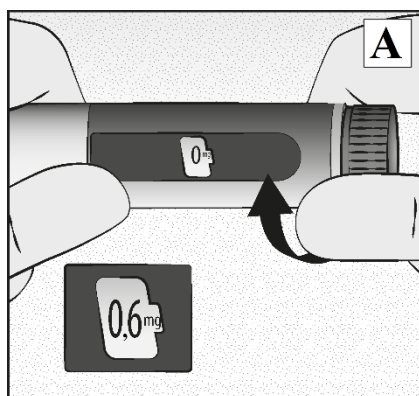
Cvakání pera nepočítejte.

⚠ Před aplikací tohoto léku vždy použijte počítadlo dávky k ověření, kolik mg jste zvolil(a).

Cvakání pera nepočítejte.

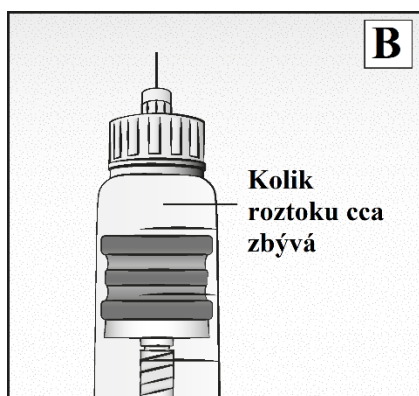
Stupnici pera nepoužívejte. Ta pouze přibližně ukazuje, kolik roztoku v peru zbývá.

Voličem dávky lze nastavit pouze dávku 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg nebo 3,0 mg. Aby bylo zajištěno, že si aplikujete správnou dávku, musí být nastavená dávka přesně ve středu bočního rozšíření displeje.



Kolik roztoku zbývá?

- **Stupnice pera přibližně ukazuje, kolik roztoku v peru zbývá.**



- **Přesné množství zbývajících roztoku lze zjistit pomocí počítadla dávky:** Otáčejte voličem dávky, dokud se počítadlo dávky nezastaví.

Pokud se zobrazí hodnota 3,0, zbývají v peru **alespoň 3,0 mg**. Pokud se **počítadlo dávky zastaví před 3,0 mg**, nezbývá dost roztoku na úplnou dávku 3,0 mg.

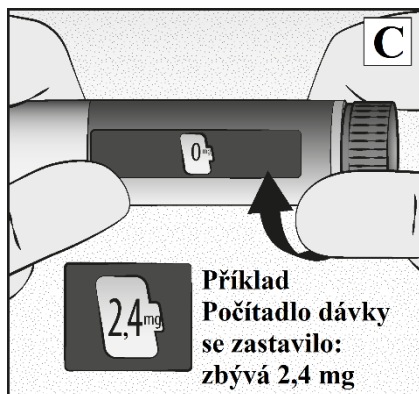
Pokud potřebujete více léku, než v peru zbývá

Rozdělit dávku mezi staré a nové pero můžete, pouze pokud jste proškolen(a) či pokud Vám to lékař

nebo zdravotní sestra doporučí. K propočtu dávky použijte kalkulačku tak, jak jste byl(a) poučen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.

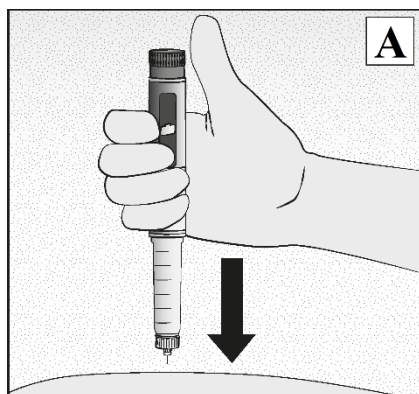
⚠ Při výpočtu buďte velmi opatrný(á).

Pokud si nejste jistý(á), jak svou dávku za použití dvou per rozdělit, pak si zvolte a injekčně aplikujte potřebnou dávku pomocí pera nového.

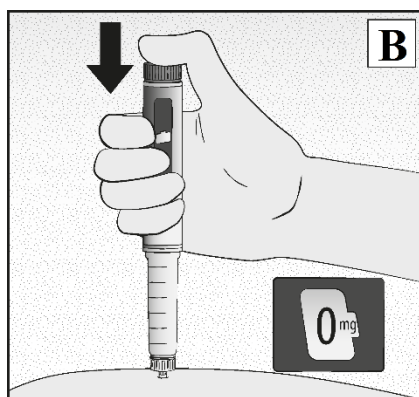


4 Aplikace dávky

- **Zaved'te jehlu pod kůži**, jak Vám ukázal lékař nebo zdravotní sestra.
- **Ujistěte se, že vidíte na počítadlo dávky.** Nezakrývejte je prsty. Mohlo by dojít k přerušení aplikace.

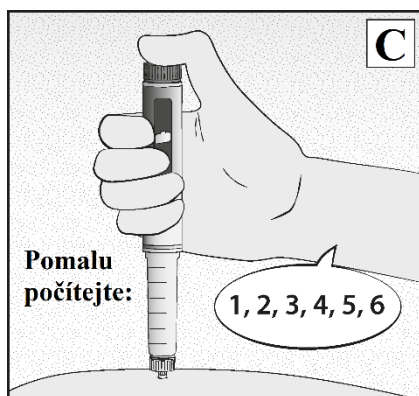


- **Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko. Sledujte, jak se počítadlo dávky vrací na 0.** 0 musí být přesně ve středu bočního rozšíření displeje. Můžete poté uslyšet nebo cítit cvaknutí.
- **Držte dávkovací tlačítko a neustále přidržujte jehlu v kůži.**



- **Pomalů počítejte do 6 a neustále držte dávkovací tlačítko.**
- Pokud jehlu vytáhnete dřív, můžete vidět proud roztoku vytékající z hrotu jehly. Pokud se tak

stane, nebude aplikována celá dávka.



- **Vytáhněte jehlu z kůže.** Poté můžete uvolnit dávkovací tlačítko.

Pokud se v místě vpichu objeví krev, jemně je stiskněte.

Po podání injekce se na hrotu jehly může objevit kapka roztoku. To je běžné a nemá to žádný vliv na podanou dávku.

⚠ Vždy sledujte počítadlo dávky, abyste věděl(a), kolik mg aplikujete. Podržte dávkovací tlačítko, dokud počítadlo dávky neukazuje 0.

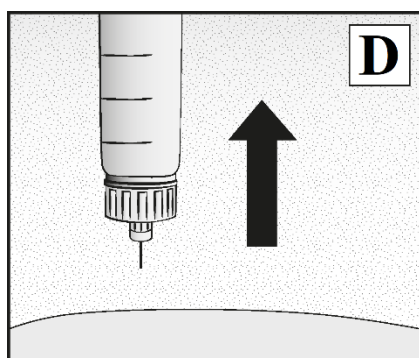
Jak lze zjistit, že je jehla ucpaná nebo poškozená?

- Pokud se při nepřerušovaném stisknutí dávkovacího tlačítka na počítadle dávky neobjeví 0, je možné, že jste použil(a) ucpanou nebo poškozenou jehlu.
- V takovém případě jste si **neaplikoval(a) žádný** lék, ačkoli se počítadlo dávky posunulo z původní dávky, kterou jste nastavil(a).

Jak nakládat s ucpanou jehlou?

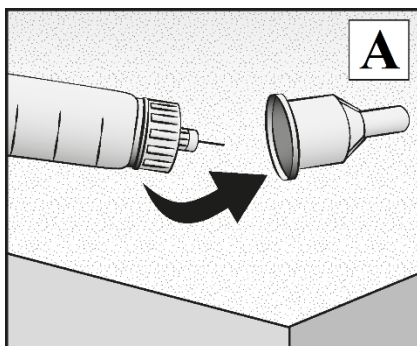
Vyměňte jehlu podle popisu v kroku 5 „Po aplikaci“ a opakujte všechny kroky počínaje krokem 1 „Připravte si pero a novou jehlu“. Ujistěte se, že jste zvolil(a) celou potřebnou dávku.

Nikdy se při aplikaci nedotýkejte počítadla dávky. Mohlo by dojít k přerušení aplikace.

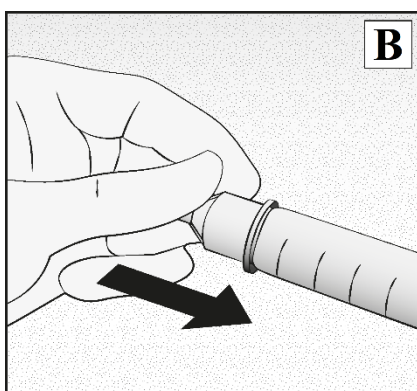


5 Po aplikaci

- **Po každé aplikaci vždy zlikvidujte jehlu.** Zajistí se tím správná aplikace a zabrání se ucpání jehel. Pokud je jehla ucpaná, **nelze** aplikovat žádný lék.
- Na hladkém povrchu **zaved'te hrot jehly do vnějšího krytu jehly**. Nedotýkejte se při tom jehly ani jejího vnějšího krytu.



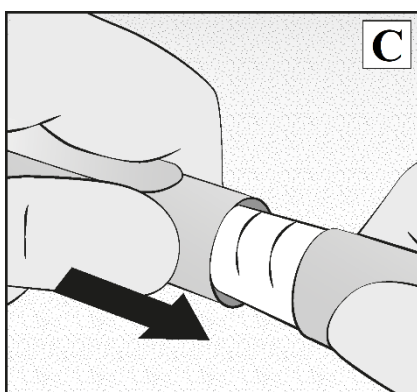
- Po zakrytí jehly opatrně vnější kryt jehly zcela dotlačte.
- **Odšroubujte jehlu** a opatrně ji zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry, lékárníka nebo místních úřadů.



- **Uzávěr pera nasad'te na pero** po každém použití, aby byl roztok chráněn před světlem.

Prázdné pero bez nasazené jehly zlikvidujte dle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry, lékárníka nebo místních úřadů.

- ⚠ **Nikdy se nepokoušejte nasadit vnitřní kryt jehly zpět na jehlu.**
Mohl(a) byste se o jehlu píchnout.
- ⚠ **Po každé aplikaci vždy jehlu z pera sejměte.**
Tím se může předejít ucpání jehel, kontaminaci, infekci, úniku roztoku a nepřesnému dávkování.



Další důležité informace

- Pero a jehly vždy uchovávejte **mimo dohled a dosah ostatních**, zejména dětí.
- Pero ani jehly **nikdy** s nikým **nesdílejte**.
- Pečující osoby musí **být při manipulaci s použitými jehlami velice opatrné**, aby nedošlo k poranění jehlou a přenesení infekce.
- Každý den změňte místo, kam si injekci aplikujete, abyste snížil(a) riziko vzniku hrbolků.

Péče o pero

- **Pero nenechávejte v autě** ani na jiném místě, kde může být příliš vysoká nebo příliš nízká teplota.
- **Neaplikujte si přípravek Ablymico, který zmrzl.** Pokud se tak stane, nemusíte dosáhnout zamýšleného účinku tohoto léku.
- **Nevystavujte pero prachu, nečistotám ani tekutinám.**
- **Pero neumývejte, nenamáčejte ani nepromazávejte. Lze jej očistit** hadříkem navlhčeným ve slabém čisticím prostředku.
- **Nenechte pero spadnout** na tvrdý povrch ani s ním o takový povrch neklepejte. Pokud pero upustíte nebo máte podezření, že se poškodilo, našroubujte na něj novou jehlu a před aplikací zkontrolujte průtok roztoku.
- **Nepokoušejte se pero znovu naplnit.** Po vypotřebování je nutné je zlikvidovat.
- **Nepokoušejte se pero opravovat**, ani je rozebírat.