



## NOVO NORDISK FARMA OY

Hevosenkentä 3  
02600 Espoo  
Puh. 020 762 5300  
Faksi 020 762 5302  
novoinfo@novonordisk.fi  
www.novonordisk.fi  
Jakelija: Oriola Oy  
NovoInfo puh. 0800 122566 (maksuton neuvontalinja ma-pe 9-16)

## VALMISTEYHTEENVETO

# VICTOZA®

## liraglutidi-injektio

Pr R **VICTOZA® 6 mg/ml injektioneste, liuos**  
esitötettyssä kynässä

**Vaikuttavat aineet ja niiden määrät:** Yksi ml liuosta sisältää 6 mg liraglutidia\*. Yksi esitötetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia 3 ml:ssa.

\* Ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae*-hiivassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta Apuaineet.

**Lääkemuoto:** Injektioneste, liuos esitötettyssä (injektio)kynässä.

### KLIINISET TIEDOT

**Käyttöaiheet:** Victoza on tarkoitettu aikuisille tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitoon glukoositasapainon saavuttamiseksi:

Yhdistelmähoitona:

– metformiinin tai sulfonyyliurean kanssa potilaille, joilla riittävää glukoositasapainoa ei ole saavutettu suurimmalla siedetyllä metformiini- tai sulfonyyliurea-annoksella yksinään.

Yhdistelmähoitona:

– metformiinin ja sulfonyyliurean tai metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa potilaille, joille nämä yhdistelmähoitot eivät ole tuottaneet riittävän hyvää glukoositasapainoa.

### Annostus ja antotapa:

#### Annostus

Gastrointestinaalisen siedettävyyden parantamiseksi aloitusannos on 0,6 mg liraglutidia vuorokaudessa. Aikaisintaan viikon kuluttua annosta tulee suurentaa 1,2 mg:aan. Jotkut potilaat hyöttyvät annoksen suurentamisesta 1,2 mg:sta 1,8 mg:aan, ja kliinisen vasteen perusteella annosta voidaan suurentaa aikaisintaan viikon kuluttua 1,8 mg:aan glukoositasapainon parantamiseksi edelleen. Yli 1,8 mg:n vuorokausiannoksia ei suositella.

Victoza voidaan lisätä käytössä olevaan metformiinilääkitykseen tai metformiinin ja tiatsolidiinidionin yhdistelmä-lääkitykseen. Käytössä olevaa metformiini- ja tiatsolidiinidioniannosta ei tarvitse muuttaa.

Victoza voidaan lisätä käytössä olevaan sulfonyyliurealääkitykseen tai metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmä-lääkitykseen. Kun Victoza lisätään sulfonyyliurealääkitykseen, sulfonyyliurea-annoksen pienen-

tämistä tulee harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Verensokerin omaseuranta ei ole tarpeen Victoza-annoksen säätämiseksi. Kun Victoza lisätään sulfonyyliureahoitoon, verensokerin omaseuranta voi kuitenkin olla tarpeen sulfonyyliurea-annoksen säätämiseksi.

#### Erytisyryhmät

**lääkkäät (yli 65-vuotiaat):** Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella. 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on vain vähän kokemusta (ks. kohta Farmakokinetiikka).

**Munuaisten vajaatoimintapotilaat:** Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min). Kokemusta keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on hyvin vähän, ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min) sairastavien hoidosta kokemusta ei ole. Victoza-valmistetta ei toistaiseksi suositella potilaille, joilla on keskivaikkea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta, loppuvaiheen munuaissairaus mukaan luettuna (ks. kohta Farmakokinetiikka).

**Maksan vajaatoimintapotilaat:** Kokemus minkä tahansa asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähäistä, jotta Victoza-valmistetta voitaisiin suositella potilaille, joilla on lievä, keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta Farmakokinetiikka).

**Lapset:** Victoza-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

#### Antotapa

Victoza-valmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Victoza annetaan kerran vuorokaudessa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, riippumatta aterioista. Se voidaan pistää ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteen. Pistoskohtaa ja -ajoitusta voidaan muuttaa tarvitsematta säätää annosta. On kuitenkin suositeltavaa, että Victoza pistetään suunnilleen samaan aikaan päivästä, kun pistokselle on valittu sopivin ajankohta. Lisätietoja annostuksesta on kohdassa Käyttö- ja käsittelyohjeet.

**Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

**Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:** Victoza-valmistetta ei saa käyttää tyyppin 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Victoza ei korvaa insuliinia.

Liraglutidin lisäämistä insuliinihoitoa saaville potilaille ei ole arvioitu, eikä sitä sen vuoksi suositella.

New York Heart Associationin (NYHA) luokkien I ja II sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidosta on niukasti kokemusta. NYHA-luokkien III ja IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai diabeettinen gastropareesi, on niukasti kokemusta. Tästä syystä Victoza-valmistetta ei suositella näille potilaille. Victoza-valmisteen käyttöön liittyy ohimeneviä ruoansulatuselimistön häirtävaihtokuita, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

GLP-1 analogien käyttöön on liitetty haimatulehduksen riski. Joitakin harvoja, akuutteja haimatulehdustapauksia on raportoitu. Potilaille tulee kertoa, että akuutille haimatulehdukselle tyyppinen oire on jatkuva, voimakas vatsakipu. Jos haimatulehdusta epäillään, Victoza-lääkitys ja muut epäilyksenalaiset lääkitykset tulee keskeyttää.

Kliinisissä tutkimuksissa on erityisesti potilaille, joilla on aiemmin ollut kilpirauhassairaus (ks. kohta Haittavaikutukset) raportoitu esiintyneen kilpirauhaseen kohdistuvia haittatapahtumia, joihin kuuluu veren kalsitoniinipitoisuuden nousu, struuma ja kilpirauhaskasvaimia.

Potilaille, jotka saavat Victoza-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta Haittavaikutukset). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea-annosta pienentämällä.

Victoza-valmistella hoidetuilla potilaille on raportoitu esiintyneen merkkejä ja oireita kuivumisesta, mukaan lukien munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Victoza-valmistella hoidettaville potilaille tulee kertoa mahdollisesta kuivumisriskistä, joka liittyy ruoansulatuselimistöön kohdistuviin häirtävaihtuksiin, ja heitä pitää ohjeistaa ryhtymään varotoimiin nestevajauksen estämiseksi.

**Yhteisvaikutukset:** *In vitro* -tutkimusten mukaan liraglutidilla on hyvin vähäinen potentiaali aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden sytokromi P450 -entsyymien välityksellä metaboloituvien ja plasmaproteiinien sitoutumiseen vaikuttavien aineiden kanssa.

## VIC - 2

Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu kliinisesti merkitsevää imeytymisviivettä. Muutama harva liraglutidilla hoidettu potilas raportoi vähintään yhdestä vaikeasta ripulijaksosta. Ripuli voi vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen.

### Parasetamoli

Liraglutidi ei muuttanut parasetamolien kokonaisaltistusta 1000 mg:n parasetamolikerta-annoksen jälkeen. Parasetamolien  $C_{max}$  pieneni 31%, ja mediaani- $t_{max}$  viivästyivät enintään 15 minuuttia. Samanaikaisesti annettavan parasetamolien annosta ei tarvitse muuttaa.

### Atorvastatiini

Liraglutidi ei muuttanut kliinisesti merkitsevissä määrin atorvastatiinin kokonaisaltistusta 40 mg:n atorvastatiinikerta-annoksen jälkeen. Siksi atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun se annetaan liraglutidin kanssa. Atorvastatiinin  $C_{max}$  pieneni 38 % ja mediaani- $t_{max}$  viivästyivät 1 tunnista 3 tuntiin, kun atorvastatiinia annettiin yhdessä liraglutidin kanssa.

### Griseofulviini

Liraglutidi ei muuttanut griseofulviinin kokonaisaltistusta 500 mg:n griseofulviinikerta-annoksen jälkeen. Griseofulviinin  $C_{max}$  suureni 37 %, mediaani- $t_{max}$  ei muuttanut. Griseofulviinin ja muiden heikosti liukenevien ja solukalvoja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

### Digoksiini

Liraglutidin anto digoksiinin (kerta-annos 1 mg) kanssa johti digoksiinin AUC-arvon pienentymiseen 16 %:lla;  $C_{max}$  pieneni 31 %. Digoksiinin mediaani- $t_{max}$  viivästyivät 1 tunnista 1,5 tuntiin. Näiden tulosten perusteella digoksiinin annosta ei tarvitse muuttaa.

### Lisinopriili

Liraglutidin anto lisinopriilin (kerta-annos 20 mg) kanssa johti lisinopriilin AUC-arvon pienentymiseen 15 %:lla;  $C_{max}$  pieneni 27 %. Liraglutidi viivästytti lisinopriilin mediaani- $t_{max}$ :ia 6 tunnista 8 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin annosta ei tarvitse muuttaa.

### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Liraglutidi pienensi etinyyliestradiolin  $C_{max}$ -arvoa 12 % ja levonorgestreelin  $C_{max}$ -arvoa 13 % ehkäisyvalmisteen kerta-annoksen jälkeen. Liraglutidi viivästytti kummankin aineen  $t_{max}$ -aikaa 1,5 h. Liraglutidilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä myöskään levonorgestreelin kokonaisaltistukseen. Liraglutidin samanaikaisen käytön ei siis odoteta vaikuttavan ehkäisyvalmisteen tehoon.

### Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois varfariinin ja muiden sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka liukenevat heikosti tai joilla on kapea terapeuttinen indeksi. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin liraglutidihoitoon alussa.

### Insuliini

Liraglutidin ja detemirinsuliinin välillä ei todettu farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun detemirinsuliinia annosteltiin kerta-annoksena 0,5 U/kg tyyppiin 2 diabeetikoille, joiden liraglutidihoito annoksella 1,8 mg oli vakaassa tilassa.

### **Raskaus ja imetys:**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Victoza-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Victoza-injektionestettä ei tule käyttää raskauden aikana, ja insuliinin käyttöä suositellaan sen sijaan. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Victoza-hoito tulee lopettaa.

#### Imettäminen

Ei tiedetä, erittykö liraglutidi äidinmaitoon. Eläinkokeissa liraglutidin ja sitä rakenteellisesti muistuttavien metaboliittien siirtyminen äidinmaitoon on ollut vähäistä. Imeväisikäisillä rotanpoikasilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa on todettu hoitoon liittyvää neonataalivaiheen kasvun hidastumista (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Kokemuksen puutteen vuoksi Victoza-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Lukuunottamatta hienoista vähenemistä elävien sikiöiden lukumäärässä, eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

**Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian

välttämiseksi autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä. Erityisen tärkeää tämä on silloin, kun Victoza-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

**Haittavaikutukset:** Viidessä laajassa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa 2500 potilaalle annettiin Victoza-valmistetta joko yksinään tai yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa tai ilman) tai metformiiniin ja rosiglitatsoniin.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevissä järjestyksessä.

Kliinisten tutkimusten aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt: pahoinvointi ja ripuli olivat hyvin yleisiä, kun taas oksentelu, ummetus, vatsakipu ja ruoansulatushäiriö olivat yleisiä. Victoza-hoidon alussa näitä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia saattaa olla useammin. Nämä reaktiot vähenevät yleensä muutamassa päivässä tai viikossa hoidon jatkussa. Myös päänsärky ja nenänielun tulehdus olivat yleisiä. Lisäksi hypoglykemioita oli yleinen, ja hyvin yleinen silloin, kun Victoza-valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Vakavaa hypoglykemiaa on pääasiassa havaittu yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Taulukossa 1 luetellaan Victoza-valmisteseen faasi 3 -yhdistelmähoitotutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset. Taulukossa esitetään ne haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli yli 5 % ja joita esiintyi Victoza-hoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin vertailuvalmistetta saaneilla potilailla. Taulukossa esitetään myös ne haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli  $\geq 2$  % ja yli kaksinkertainen suhteessa vertailuvalmistetta saaneisiin potilaisiin.

**Taulukko 1. Faasi 3 kontrolloiduissa pitkäaikaistutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset ja spontaanit ilmoitukset**

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys hoitoryhmittäin				
	Liraglutidi metformiinin kanssa	Liraglutidi glimepiridin kanssa	Liraglutidi metformiinin ja glimepiridin kanssa	Liraglutidi metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa	Spontaanit ilmoitukset
<b>Infektiot</b>					
Nenänielun tulehdus		Yleinen		Yleinen	
Keuhkoputken-tulehdus			Yleinen		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>					
Hypoglykemia		Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen	
Ruokahaluttomuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Ruokahalun heikkeneminen	Yleinen			Yleinen	
<b>Hermosto</b>					
Päänsärky	Hyvin yleinen		Yleinen	Yleinen	
Heitehuimaus	Yleinen				
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>					
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	
Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen	
Dyspepsia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Ylävatsan kivut			Yleinen		
Ummetus		Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Mahatulehdus	Yleinen				
Ilmavaivat				Yleinen	
Vatsan turvotus				Yleinen	
Gastroesofageaalinen refluktauti				Yleinen	
Epämukavuuden tunne vatsassa		Yleinen			

Hammasärky			Yleinen		
Virusperäinen maha-suolilehdus				Yleinen	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					
Uupumus				Yleinen	
Kuume				Yleinen	
Pistospaikan reaktiot*	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>					
Akuutti munuaisten vajaatoiminta*#					Melko harvinainen
Munuaisten toimintahäiriö*#					Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>					
Kuivuminen*#					Melko harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>					
Urtikaria*					Melko harvinainen

\* Ei ole yhtäpitävä aiemmin mainittujen kriteerien kanssa, mutta katsotaan tunnetuksi haittavaikutukseksi.

# Katso kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa Victoza-valmistetta annettiin yksinään, hypoglykemiaa raportoitiin vähemmän kuin vertailuvalmiste (glimepiridi) yhteydessä. Yleisimmin raportoituja haittatapahtumia olivat ruoansulatuselimistön häiriöt ja infektiot.

#### *Hypoglykemia*

Kliinisissä tutkimuksissa useimmat vahvistetut hypoglykemia-otapaukset olivat lieviä. Vakavia hypoglykemia-otapauksia ei todettu tutkimuksessa, jossa Victoza-valmistetta käytettiin yksinään. Vakavaa hypoglykemiaa voi esiintyä melko harvinaisena, ja sitä on havaittu pääasiassa silloin, kun Victoza-valmistetta on käytetty yhdessä sulfonyyliurean kanssa (0,02 tapahtumaa potilasvuotta kohden). Vakavaa hypoglykemiaa todettiin hyvin harvoin (0,001 tapahtumaa potilasvuotta kohden), kun Victoza-valmistetta käytettiin yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa.

#### *Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset*

Kun Victoza-valmistetta annettiin yhdessä metformiinin kanssa, 20,7 % potilaista raportoi ainakin yhdestä pahoinvointijaksosta ja 12,6 % raportoi ainakin yhdestä ripulijaksosta. Kun Victoza-valmistetta annettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa, 9,1 % potilaista raportoi ainakin yhdestä pahoinvointijaksosta ja 7,9 % raportoi ainakin yhdestä ripulijaksosta. Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita ja annoksesta riippuvaisia. Hoidon jatkuessa haittavaikutusten esiintymistiheyttä ja vaikeusaste vähenivät useimmilla pahoinvointia kokeneilla potilailla.

Yli 70-vuotiailla potilailla liraglutidi voi lisätä ruoansulatuselimistön häiriöitä.

Potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min) voi olla enemmän ruoansulatuselimistön häiriöitä, kun heitä hoidetaan liraglutidilla.

#### *Lääkityksen lopettaminen*

Pitkäaikaisissa (vähintään 26 viikkoa kestäneissä), kontrolloiduissa tutkimuksissa 7,8 % Victoza-hoitoa saaneista potilaista ja 3,4 % vertailuvalmistetta saaneista lopetti lääkitymisen haittavaikutusten takia. Yleisimpiä Victoza-lääkityksen lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (2,8 %:lla potilaista) ja oksentelu (1,5 %:lla).  
*Immunogeenisuus*

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä vaikutuksia, joten potilaille voi kehittyä liraglutidivasta-aineita Victoza-hoidon aikana. Keskimäärin 8,6 %:lle potilaista muodostui vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostuminen ei ole todettu heikentävän Victoza-valmisteen vaikutusta.

Joitakin harvoja (0,05 %) angioedeematapauksia on raportoitu kaikkien Victoza-valmisteella tehtyjen pitkäaikaistutkimusten yhteydessä.

#### *Pistoskohdan reaktiot*

Kontrolloiduissa, pitkäaikaisissa (vähintään 26 viikkoa kestäneissä) tutkimuksissa pistoskohdan reaktioita raportoitiin esiintyneen noin 2%:lla Victoza-valmistetta saaneista potilaista. Reaktiot ovat yleensä olleet lieviä.

#### *Haimatulehdus*

Joitakin harvoja (< 0,2 %) akuutteja haimatulehdustapauksia on raportoitu Victoza-valmisteella tehtyjen pitkäaikaistutkimusten yhteydessä.

#### *Kilpirauhasvaikutukset*

Kilpirauhasen liittyvien haittatapahtumien kokonaismäärät kaikissa kestoltaan keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa olivat 33,5, 30,0 ja 21,7 tapahtumaa tuhatta potilasvuotta kohden liraglutidi-, lumelääke- ja vertailuvalmisteryhmissä. Näistä 5,4, 2,1 ja 1,2 tapahtumaa koski vakavia kilpirauhashaittatapahtumia.

Kilpirauhaskasvaimet, veren kalsitoniinipitoisuuden nousu ja struumat olivat yleisimpiä kilpirauhashaittatapahtumia. Näitä haittatapahtumia oli tuhatta potilasvuotta kohden 6,8, 10,9 ja 5,4 liraglutidilla hoidetuilla potilailla ja vastaavasti 6,4, 10,7 ja 2,1 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla ja 2,4, 6,0 ja 1,8 vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla.

**Yliannostus:** Victoza-valmisteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa yksi tyyppi 2 diabetesta sairastava potilas sai yksittäisenä ihonalaispistoksena 17,4 mg:n yliannoksen (10 kertaa suurempi kuin suurin suositeltava 1,8 mg:n ylläpitoannos). Yliannostus aiheutti vakavaa pahoinvointia ja oksentelua, mutta ei hypoglykemiaa. Potilas toipui ilman komplikaatioita.

Yliannostustapauksissa tulee aloittaa asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella.

#### **FARMAKOLOGISET OMINAISUDET**

**Farmakodynamiikka:** Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut veren glukosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuunottamatta insulijneja. ATC-koodi: A10BX07

#### **Vaikutusmekanismi**

Liraglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 97%:sti homologiinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Se sitoutuu GLP-1-reseptoreihin ja aktivoi niitä. GLP-1-reseptori on luontaisen GLP-1:n kohde. GLP-1 on endogeeninen inkretiinihormoni, joka lisää glukosista riippuvaista insuliinin eritystä haiman beetasoluista. Liraglutidin farmakokineettiset ja farmakodynaamiset ominaisuudet eroavat luontaisesta GLP-1:stä siten, että liraglutidi voidaan antaa kerran vuorokaudessa. Subkutaanista antoa seuraava pitkäaikaisvaikutus perustuu kolmeen mekanismiin: molekyylien yhteenliittymiseen (joka mahdollistaa hitaan imeytymisen), albumiiniin sitoutumiseen, sekä parempaan entsyymaattiseen vakauteen dipeptidyylipeptidaasi-IV:ää (DPP-IV) ja neutraalia endopeptidaasia (NEP) vastaan, mikä pidentää puolintumisaikaa plasmassa.

Liraglutidin vaikutus välittyy spesifisen GLP-1-reseptori-interaktion välityksellä ja johtaa syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) määrän lisääntymiseen. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä glukosista riippuvaisesti. Samanaikaisesti se vähentää myös glukagonin liiallistusta eritystä, samoin glukosista riippuvaisesti. Kun verenglukosoi on korkea, liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja estää glukagonin eritystä. Hypoglykemian aikana se puolestaan vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen. Verenglukosia alentavaan vaikutukseen liittyy myös lievä mahan tyhjenemisen hidastuminen. Liraglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä näläntunnetta ja elimistön energiansaantia.

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

Liraglutidin vaikutus kestää 24 tuntia ja se parantaa tyyppi 2 diabetes mellitusta sairastavien glukositasapainoa laskemalla paastoverenglukosia ja aterianjälkeistä verenglukosia.

#### **Kliininen teho**

Viidessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Victoza-valmisteen vaikutusta glukositasapainoon. Victoza-hoito paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi glykohemoglobiinia (HbA<sub>1c</sub>), paastoplasmaplasma-glukosia ja aterianjälkeisiä glukosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna.

Näihin tutkimuksiin osallistui 3978 tyyppi 2 diabetesta sairastavaa potilasta (heistä 2501 sai Victoza-valmistetta), joista miehiä oli 53,7 % ja naisia 46,3 %. Potilaista 797 oli 65-vuotiaita tai vanhempia (heistä 508 sai Victoza-valmistetta) ja 113 oli 75-vuotiaita tai vanhempia (heistä 66 sai Victoza-valmistetta).

Avoimessa, satunnaistetussa lisätutkimuksessa verrattiin liraglutidia ja eksenaattia.

52 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa detemirinsuliinin lisäaminen Victoza 1,8 mg:aan ja metformiiniin potilaille, jotka eivät saavuttaneet verenglukositasavoitteitaan pelkällä Victoza-valmisteella ja metformiinilla, johti 0,54 % laskuun HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötasosta verrattuna 0,20 % laskuun Victoza 1,8 mg + metformiini-vertailuryhmäs-

## VIC - 4

sä. Saavutettu painonlasku säilyi. Lievien hypoglykemioiden määräsä oli pientä nousua (0,23 vs. 0,03 tapahtumaa/potilasvuosi). Liraglutidin lisäämistä potilaille, joita jo hoidetaan insuliinilla, ei ole arvioitu (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

### Glukoositasapaino

Kun Victoza-valmistetta annettiin 26 viikon ajan yhdistelmähoitona metformiinin, glimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa, se sai aikaan tilastollisesti merkitsevän ( $p < 0,0001$ ) ja pysyvän  $HbA_{1c}$ -arvojen laskun verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä (taulukot 2 ja 3).

**Taulukko 2. Kahden 26 viikkoa kestäneen tutkimuksen tulokset. Victoza yhdessä metformiinin kanssa ja Victoza yhdessä glimepiridin kanssa.**

Lisättyä metformiiniin	Liraglutidi 1,8 mg + metformiini <sup>3</sup>	Liraglutidi 1,2 mg + metformiini <sup>3</sup>	Lumelääke + metformiini <sup>3</sup>	Glimepiridi <sup>2</sup> + metformiini <sup>3</sup>
N	242	240	121	242
<b>Keskimääräinen <math>HbA_{1c}</math> (%)</b>				
Lähtötaso	8,4	8,3	8,4	8,4
Muutos lähtötasosta	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
<b>Potilaat (%), joiden <math>HbA_{1c} &lt; 7\%</math></b>				
Kaikki potilaat	42,4	35,3	10,8	36,3
Aiempi OAD-monoterapia	66,3	52,8	22,5	56,0
<b>Paino keskimäärin (kg)</b>				
Lähtötaso	88,0	88,5	91,0	89,0
Muutos lähtötasosta	-2,79	-2,58	-1,51	0,95
Lisättyä glimepiridiin	Liraglutidi 1,8 mg + glimepiridi <sup>2</sup>	Liraglutidi 1,2 mg + glimepiridi <sup>2</sup>	Lumelääke + glimepiridi <sup>2</sup>	Rosiglitatsoni <sup>1</sup> + glimepiridi <sup>2</sup>
N	234	228	114	231
<b>Keskimääräinen <math>HbA_{1c}</math> (%)</b>				
Lähtötaso	8,5	8,5	8,4	8,4
Muutos lähtötasosta	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
<b>Potilaat (%), joiden <math>HbA_{1c} &lt; 7\%</math></b>				
Kaikki potilaat	41,6	34,5	7,5	21,9
Aiempi OAD-monoterapia	55,9	57,4	11,8	36,1
<b>Paino keskimäärin (kg)</b>				
Lähtötaso	83,0	80,0	81,9	80,6
Muutos lähtötasosta	-0,23	0,32	-0,10	2,11

<sup>1</sup> Rosiglitatsoni 4 mg/vrk; <sup>2</sup> glimepiridi 4 mg/vrk; <sup>3</sup> metformiini 2000 mg/vrk

**Taulukko 3. Kahden 26 viikkoa kestäneen tutkimuksen tulokset. Victoza yhdessä metformiinin + rosiglitatsonin kanssa ja Victoza yhdessä glimepiridin + metformiinin kanssa.**

Lisättyä metformiiniin + rosiglitatsoniin	Liraglutidi 1,8 mg + metformiini <sup>2</sup> + rosiglitatsoni <sup>3</sup>	Liraglutidi 1,2 mg + metformiini <sup>2</sup> + rosiglitatsoni <sup>3</sup>	Lumelääke + metformiini <sup>2</sup> + rosiglitatsoni <sup>3</sup>	Ei mukana
N	178	177	175	
<b>Keskimääräinen <math>HbA_{1c}</math> (%)</b>				
Lähtötaso	8,56	8,48	8,42	
Muutos lähtötasosta	-1,48	-1,48	-0,54	
<b>Potilaat (%), joiden <math>HbA_{1c} &lt; 7\%</math></b>				
Kaikki potilaat	53,7	57,5	28,1	
<b>Paino keskimäärin (kg)</b>				
Lähtötaso	94,9	95,3	98,5	
Muutos lähtötasosta	-2,02	-1,02	0,60	

Lisättyä metformiiniin + glimepiridiin	Liraglutidi 1,8 mg + metformiini <sup>2</sup> + glimepiridi <sup>4</sup>	Ei mukana	Lumelääke + metformiini <sup>2</sup> + glimepiridi <sup>4</sup>	Glargin-insuliini <sup>1</sup> + metformiini <sup>2</sup> + glimepiridi <sup>4</sup>
N	230		114	232
<b>Keskimääräinen <math>HbA_{1c}</math> (%)</b>				
Lähtötaso	8,3		8,3	8,1
Muutos lähtötasosta	-1,33		-0,24	-1,09
<b>Potilaat (%), joiden <math>HbA_{1c} &lt; 7\%</math></b>				
Kaikki potilaat	53,1		15,3	45,8
<b>Paino keskimäärin (kg)</b>				
Lähtötaso	85,8		85,4	85,2
Muutos lähtötasosta	-1,81		-0,42	1,62

<sup>1</sup> Glargininsuliinin anto oli sokkouttamaton ja annosten säätämisenä noudatettiin seuraavia ohjeita. Potilas huolehti glargininsuliinin säätämisestä tutkijan antamien ohjeiden mukaan.

### Glargininsuliinin säätämishojeet

Itse mitattu paastoglukoosi	Glargininsuliinin annoksen suurennus (IU)
$\leq 5,5$ mmol/l ( $\leq 100$ mg/dl) tavoite	Ei muutosta
$> 5,5$ ja $< 6,7$ mmol/l ( $> 100$ ja $< 120$ mg/dl)	0 – 2 IU <sup>a</sup>
$\geq 6,7$ mmol/l ( $\geq 120$ mg/dl)	2 IU

<sup>a</sup> Tutkijan edellisellä käynnillä antaman yksilöllisen suosituksen mukaan, riippuen esimerkiksi siitä onko potilaalla ollut hypoglykemiaa. <sup>2</sup> Metformiini 2000 mg/vrk; <sup>3</sup> rosiglitatsoni 4 mg/2 × vrk; <sup>4</sup> glimepiridi 4 mg/vrk.

### Niiden potilaiden osuus, joiden $HbA_{1c}$ -arvo aleni

Kun Victoza-valmistetta annettiin yhdessä metformiinin, glimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa, niiden potilaiden osuus, joiden  $HbA_{1c}$ -arvo aleni 26 viikon kuluessa  $\leq 6,5\%$ :iin, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin niiden potilaiden, jotka saivat pelkästään näitä lääkkeitä ( $p \leq 0,0001$ ).

### Paastoplasman glukoosi

Victoza-hoito yksinään tai yhdessä yhden tai kahden suun kautta otettavan diabeteslääkkeen kanssa alensi paastoplasman glukoosi-arvoja 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Tämä alenema todettiin kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

### Aterianjälkeinen glukoosi

Victoza alentaa aterianjälkeistä glukoosia kaikkien kolmen päivittäisen aterian aikana 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

### Beetasolufunktio

Victoza-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu beetasolujen toiminnan paranevan, kun mittareina on käytetty esim. beetasolutoiminnan homeostaasimääritystä (HOMA-B) ja proinsuliini/insuliinisuhdetta. Parantunut ensimmäisen ja toisen vaiheen insuliinieritys 52 viikon Victoza-hoidon jälkeen osoitettiin tyyppi 2 diabetespotilaiden osajoukossa (N=29).

### Paino

Victoza-valmisteen käyttöön yhdessä metformiinin, metformiinin ja glimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa liittyi pysyvä painon lasku 1,0–2,8 kg:lla tutkimusten aikana. Paino laski sitä enemmän, mitä suurempi potilaan painoindeksi (BMI) oli lähtötilanteessa.

### Verenpaine

Tutkimusten aikana Victoza alensi systolista verenpainetta keskimäärin 2,3–6,7 mmHg lähtötasosta. Aktiiviseen vertailuvalmisteeseen nähden alenema oli 1,9–4,5 mmHg.

### Farmakokinetiikka:

#### Imeytyminen

Liraglutidi imeytyy hitaasti subkutaanisen annon jälkeen. Huippupitoisuus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Liraglutidin arvioitu maksimipitoisuus oli 9,4 nmol/l, kun ihon alle annettu kerta-annos oli 0,6 mg. Annoksen ollessa 1,8 mg keskimääräinen vakaan tilan liraglutidipitoisuus ( $AUC_{\tau/24}$ ) oli noin 34 nmol/l. Liraglutidille altistuminen lisääntyi suhteessa annokseen. Liraglutidin AUC-arvon potilaskohtainen variaatiokerron oli kerta-annoksen jälkeen 11 %.

Liraglutidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus ihonalaisen annon jälkeen on noin 55 %.

#### Jakautuminen

Ihon alle annetun annoksen näennäinen jakautumistilavuus on 11–17 l. Liraglutidin keskimääräinen jakautumistilavuus laskimonsisäisen annon jälkeen on 0,07 l/kg. Yli 98 % liraglutidista sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Metabolia

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena radioileimattua [<sup>3</sup>H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallisin ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi metaboliittia ( $\leq 9\%$  ja  $\leq 5\%$  radioaktiivisesta kokonaisaltistumasta plasmassa). Liraglutidi metaboloituu samalla tavoin kuin suuret proteiinit, eikä mitään tiettyä elintä ole osoitettu pääasialliseksi eliminoitumisreittiä.

#### Eliminaatio

[<sup>3</sup>H]-liraglutidiannoksen jälkeen muuttumatonta liraglutidia ei havaittu virtsassa tai ulosteissa. Vain vähäinen määrä annetusta radioaktiivisuudesta erittyi liraglutidin metaboliiteissa virtsaan (6 %) tai ulosteisiin (5 %). Radioaktiivisuus erittyi virtsaan ja ulosteisiin pääasiallisesti ensimmäisten 6–8 päivän aikana ja vastasi kolmea vähäistä metaboliittia.

Liraglutidin keskimääräinen puhdistuma ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen on noin 1,2 l/h ja eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia.

#### Eritysryhmät

**lääkkäät:** Terveille koehenkilöille suoritetun farmakokineettisen tutkimuksen sekä 18–80-vuotiaiden potilaiden farmakokineettisistä tiedoista tehdyn populaatioanalyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokineetiikkaan.

**Sukupuoli:** Mies- ja naispotilaista kerätyn farmakokineettisen tiedon populaatioanalyysin sekä terveille koehenkilöille suoritetun farmakokineettisen tutkimuksen perusteella sukupuolella ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokineetiikkaan.

**Rotu:** Valkoihoisista ja mustaihoisista sekä aasialaista ja latinalaista alkuperää olevista henkilöistä tehdyn farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella rodulla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokineetiikkaan.

**Lihavuus:** Farmakokineettisen populaatioanalyysin mukaan painoindeksillä (BMI) ei ole merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokineetiikkaan.

**Maksan vajaatoimintapotilaat:** Kerta-annostutkimuksessa arvioitiin liraglutidin farmakokineetiikkaa potilaissa, joilla oli eriaasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen oli 13–23 % pienempi, kun potilaalla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

Altistuminen oli merkittävästi vähäisempää (44 %), kun potilaalla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -pisteet olivat >9).

**Munuaisten vajaatoimintapotilaat:** Liraglutidille altistuminen oli vähäisempää, kun potilaalla oli munuaisten vajaatoimintaa, verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Altistuminen liraglutidille oli 33 % vähäisempää, kun potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CrCl 50–80 ml/min), ja 14 % vähäisempää, kun potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), ja 27 % vähäisempää, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) ja 28 % vähäisempää, kun potilaalla oli dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

**Prekliiniset tiedot turvallisuudesta:** Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin ei-letaaleja kilpirauhasen C-solukasvaimia. Rotilla ei todettu NOAEL-arvoa (no observed adverse effect level). Näitä kasvaimia ei havaittu apinoissa 20 kuukauden hoitojakson aikana. Jyrsijöistä tehdyt havainnot johtuvat ei-geenitoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkitys ihmiselle on todennäköisesti pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei ole havaittu.

Eläinkokeet eivät osoittaneet suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta suurimmilla annoksilla esiintyi hieman enemmän varhaisvaiheen sikiökuolemia. Kun Victoza-valmistetta annettiin sikiöiden keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneissa. Victoza-valmistelle altistettujen vastasyntyneiden rottien kasvu hidastui ja pysyi hitaana vieroituksen jälkeen niillä rotilla, jotka oli altistettu suurille annoksille. Ei ole tiedossa, johtuuko poikasten kasvun hidastuminen suoran GLP-1-vaikutuksen aiheuttamasta maidon saannin vähenemisestä vai vähentyneen energiamäärän aiheuttamasta emon maidontuotannon vähenemisestä.

#### **FARMASEUTTISET TIEDOT**

**Apuaineet:** Dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli, injektioesteisiin käytettävä vesi.

**Yhteensopimattomuudet:** Victoza-valmisteseen lisätyt aineet voivat aiheuttaa liraglutidin hajoamista. Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

**Kestoaika:** 30 kuukautta.

Käyttöäönnoton jälkeen: 1 kuukausi

**Säilytys:** Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa.

**Käyttöönnoton jälkeen:** Säilytä alle 30 °C tai säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Suojaa valmiste valolta pitämällä kynän suojus paikallaan.

**Pakkaukset ja valmisteiden kuvaus:** Säiliö (tyyppi I lasia) sisältää bromobutyylillä valmistetun männän ja bromobutyylillä/polyisopreenilla valmistetun kumisulkimen. Säiliö on esitetytyssä kynässä (kertakäyttöinen olefiinimuovista ja polyasetaalista valmistettu monian-noskynä).

Jokaisessa kynässä on 3 ml liuosta, ja kynästä saa 30 kpl 0,6 mg:n annoksia, 15 kpl 1,2 mg:n annoksia tai 10 kpl 1,8 mg:n annoksia.

**Pakkausko:** 3 esitetytyä kynää.

**Valmisteiden kuvaus.** Kirkas, väritön, isotoninen liuos, pH = 8,15.

**Käyttö- ja käsittelyohjeet:** Victoza-liuosta ei tule käyttää, jos se ei ole kirkasta ja väritöntä.

Jäätynyttä Victoza-valmistetta ei saa käyttää.

Victoza-valmisteen pistämiseen voi käyttää enintään 8 mm:n pituisia ja ohuimmillaan 32 G läpimittaisia neuloja. Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa. Injektioneulat eivät sisälly pakkaukseen.

Potilasta tulee neuvoa hävittämään injektioneula paikallisten vaatimusten mukaisesti aina pistoksen jälkeen ja säilyttämään Victoza-kynä ilman neulaa. Näin ehkäistään kontaminoitumista, infektioita ja liuoksen vuotamista ulos kynästä. Samalla varmistetaan, että annos-tus on oikea.

**ATC-koodi:** A10BX07

**Korvattavuus:** *Peruskorvattava (42 %) erilliselvityksen perusteella (346).* Vaikeahoitoisen tyyppi 2 diabetes mellituksen hoito erityisin edellytyksin.

**Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):**

Victoza® 6 mg/ml 3 × 3 ml, 194,76 e. Hoitokustannus potilaalle (3 kk) peruskorvattuna 1,2 mg annoksella 2,51 e/pv.