



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)

UUSI VALMISTE

VICTOZA®

liraglutidi-injektio

R VICTOZA® 6 mg/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät: Yksi ml liuosta sisältää 6 mg liraglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää 18 mg liraglutidia 3 ml:ssa.
* Ihmisen glukagonin kaltainen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa.

Lääkemuoto: Injektioneste, liuos esitäytetyssä (injektio)kynässä.

KLIINISET TIEDOT

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

Yhdistelmähoitona:

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

Yhdistelmähoitona:

- metformiinin ja sulfonyyliurean tai metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa potilailla, joilla nämä yhdistelmähoidot 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 nostaa 1,2 mg:aan. Jotkut potilaat hyötyvät annoksen nostamisesta 1,2 mg:sta 1,8 mg:aan ja kliinisen vasteen perusteella annosta voidaan nostaa aikaisintaan viikon kuluttua 1,8 mg:aan glukoositasapainon parantamiseksi edelleen. Yli 1,8 mg:n vuorokausi-annoksia ei suositella.

Victoza voidaan lisätä käytössä olevaan metformiini- tai metformiinin ja tiatsolidiinidionin yhdistelmä- tai tiatsolidiinidionin annostukseen. Victoza voidaan lisätä käytössä olevaan sulfonyyliurea-annostukseen tai metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmä-annostukseen. Kun Victoza lisätään sulfonyyliurea-annostukseen, sulfonyyliurea-annoksen pienentämisestä tulee harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Verensokerin omaseuranta ei ole tarpeen Victoza-annoksen säätämiseksi. Kun Victoza lisätään sulfonyyliureahoitoon, verensokerin

omaseuranta voi kuitenkin olla tarpeen sulfonyyliurea-annoksen säätämiseksi.

Erityisryhmät

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 \leq 60–90 ml/min). Kokemusta keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on hyvin rajoitetusti ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min) sairastavien hoidosta kokemusta ei ole. Victoza-valmistetta ei toistaiseksi suositella potilaille, joilla on keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta, loppuvaiheen munuaissairaus mukaan luettuna (ks. kohta Farmakokinetiikka).

Maksan vajaatoimintapotilaat: Kokemus minkä tahansa asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian rajallista, jotta Victoza-valmistetta voitaisiin suositella potilaille, joilla on lievä, keskivaikea 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 annostellaan kerran vuorokaudessa mihin vuorokaudenai-kaan tahansa, riippumatta aterioista. Se voidaan pistää ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteeseen. Pistoskohtaa ja -ajointusta 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 varoitukset: Victoza-valmistetta ei saa käyttää tyyppin 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

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

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa on erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kilpirauhassairaus (ks. kohta Haittavaikutukset) raportoitu kilpirauhasen kohdistuvia haittatapahtumia, joihin kuului veren kalsitoniiniipitoisuuden nousu, struuma ja kilpirauhaskasvaimia.

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

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. Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu kliinisesti merkittävää 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} viivästyi enintään 15 minuuttia. Samanaikaisesti annettavan parasetamolien annosta ei tarvitse muuttaa.

VIC - 2

Atorvastatiini

Liraglutidi ei muuttanut kliinisesti merkittävässä määrin atorvastatiinin kokonaisaltistusta 40 mg:n atorvastatiinikerta-annoksen jälkeen. Tästä syystä atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun se annetaan liraglutidin kanssa. Atorvastatiinin C_{max} pieneni 38 % ja mediaani- t_{max} viivästyi 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 muuttunut. Griseofulviinin ja muiden heikosti liukenevien ja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

Lisinopriili ja digoksiini

Lisinopriilin (kerta-annos 20 mg) tai digoksiinin (kerta-annos 1 mg) kanssa annettu liraglutidi pienensi lisinopriilin AUC-arvoa 15 % ja digoksiinin AUC-arvoa 16 %. Lisinopriilin C_{max} pieneni 27 % ja digoksiinin 31 %. Liraglutidi viivästytti lisinopriilin mediaani- t_{max} :ia 6 tunnista 8 tuntiin ja digoksiinin mediaani- t_{max} :ia 1 tunnista 1,5 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin tai digoksiinin 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 merkittävää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä myöskään levonorgestreelin kokonaisaltistukseen. Liraglutidin samanaikaisen käytön ei siis odoteta vaikuttavan ehkäisyvalmistesten tehoon.

Varfariini

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkittävää 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 saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin liraglutidihoidon alussa.

Insuliini

Insuliinin yhteiskäyttöä liraglutidin kanssa ei ole arvioitu, eikä sitä tästä syystä suositella.

Raskaus ja imetyk:

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 neonatalivaiheen kasvun hidastumista (ks. kohta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Kokemuksen puutteen vuoksi Victoza-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn: Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee neuvota ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi autoa ajaessaan ja koneita käyttäessään etenkin 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.

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 vähenevässä 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 hypoglykemia oli yleinen, ja hyvin yleinen silloin, kun Victoza-valmis-

tetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Vakavaa hypoglykemiaa on pääasiassa havaittu yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

Taulukossa 1 luetellaan Victoza-valmisteeseen 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 ≥ 2 % ja yli kaksinkertainen suhteessa vertailuvalmistetta saaneisiin potilaisiin.

Taulukko 1. Faasi 3 kontrolloiduissa pitkäaikaistutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys hoitoryhmittäin			
	Liraglutidi metformiinin kanssa	Liraglutidi glimepiridin kanssa	Liraglutidi metformiinin ja glimepiridin kanssa	Liraglutidi metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa
Infektiot				
Nenänielun tulehdus		Yleinen		Yleinen
Keuhkoputkentulehdus			Yleinen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Hypoglykemia		Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Ruokahaluttomuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ruokahalun heikkeneminen	Yleinen			Yleinen
Hermosto				
Päänsärky	Hyvin yleinen		Yleinen	Yleinen
Huimaus	Yleinen			
Ruoansulatuselimistö				
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
Ylivatsan kivut			Yleinen	
Ummetus		Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahatulehdus	Yleinen			
Ilmavaivat				Yleinen
Vatsan turvotus				Yleinen
Gastroesophageaalinen refluksitauti				Yleinen
Epämukavuuden tunne vatsassa		Yleinen		
Hammassärky			Yleinen	
Virusperäinen maha-suolittulehdus				Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Väsymys				Yleinen
Kuume				Yleinen

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa Victoza-valmistetta annettiin yksinään, hypoglykemiaa raportoitiin vähemmän kuin vertailuvalmisteen (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 riippuvia. Hoidon jatkuessa haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenivät useimmilla pahoinvointia kokeineilla 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 haittavaikutukset johtivat lääkeyhdistelmän lopettamiseen 7,8 %:lla Victoza-hoitoa saaneista potilaista ja 3,4 %:lla vertailuvalmistetta saaneista. 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 %:lla potilaista muodostui vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostumisen 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 noin 2 %:lla Victoza-valmistetta saaneista potilaista. Reaktiot ovat yleensä olleet lieviä eivätkä johtaneet Victoza-hoidon lopettamiseen.

Haimatulehdus

Joitakin harvoja (< 0,2 %) akuutteja haimatulehdustapauksia on raportoitu Victoza-valmisteella tehtyjen pitkäaikaistutkimusten yhteydessä. Syy-yhteyttä Victoza-valmisteen ja haimatulehduksen välillä ei voida vahvistaa eikä myöskään sulkea pois.

Kilpirauhasvaikutukset

Kilpirauhasen liittyvien haittatapahtumien kokonaismäärät kaikissa kestoaltaan 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 0,8 tapahtumaa koski vakavia kilpirauhashaittatapahtumia. Liraglutidilla hoidetuilla potilailla kilpirauhasvaimet, veren kalsitoniinipitoisuuden nousu ja struumat ovat yleisimpiä kilpirauhashaittatapahtumia. Niitä on raportoitu 0,5 %:lla, 1 %:lla ja 0,8 %:lla potilaista.

Yliannostus: Victoza-valmisteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa yksi tyyppiin 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 OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka: Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuunottamatta insuliineja, ATC-koodi A10BX07.

Vaikutusmekanismi

Liraglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 97 %:sti homologinen 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 annostella kerran vuorokaudessa. Subkutaanista antoa seuraava pitkäaikaisvaikutus perustuu kolmeen mekanismiin: molekyylien yhteenliittymiseen (joka mahdollistaa hitaan imeytymisen), albumiiniin sitoutumiseen, sekä parempaan entsymaattiseen vakauteen dipeptidyylipeptidaasi-IV:ää (DPP-IV) ja neutraalia endopeptidaasia (NEP) vastaan, mikä pidentää puoliintumisaikaa plasmassa.

Liraglutidin vaikutus välittyy spesifisen GLP-1-reseptori-interaktion välityksellä ja johtaa syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) määrän lisääntymiseen. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä glukosista

riippuvaisesti. Samanaikaisesti se vähentää myös glukagonin liiallista eritystä, samoin glukosista riippuvaisesti. Kun verengluukoosi on korkea, liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja estää glukagonin eritystä. Hypoglykemian aikana se puolestaan vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen. Verengluukoosia 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 tyyppiin 2 diabetes mellitusta sairastavien glukositasapainoa laskemalla paastoverengluukoosia ja aterianjälkeistä verengluukoosia.

Kliininen teho

Viidessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Victoza-valmisteen vaikutusta glukositasapainoon. Victoza-hoito paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi glykohemoglobiinia (HbA_{1c}), paastoplasmanglukoosia ja aterianjälkeisiä glukosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna. Näihin tutkimuksiin osallistui 3978 tyyppiin 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 eksenatidia.

Glukoositasapaino

Kun Victoza-valmistetta annettiin 26 viikon ajan yhdistelmähoitona metformiinin, gliimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin kanssa, se sai aikaan tilastollisesti merkittävän ($p < 0,0001$) 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 gliimepiridin kanssa.

Lisättyinä metformiiniin	liraglutidi 1,8 mg + metformiini ³	liraglutidi 1,2 mg + metformiini ³	lumelääke + metformiini ³	gliimepiridi ² + metformiini ³
N	242	240	121	242
Keskimääräinen HbA_{1c} (%)				
Lähtötaso	8,4	8,3	8,4	8,4
Muutos lähtötasosta	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Potilaat (%), joiden $HbA_{1c} < 7$ %				
Kaikki potilaat	42,4	35,3	10,8	36,3
Aiempi OAD-monoterapia	66,3	52,8	22,5	56,0
Paino keskimäärin (kg)				
Lähtötaso	88,0	88,5	91,0	89,0
Muutos lähtötasosta	-2,79	-2,58	-1,51	0,95
Lisättyinä gliimepiridiin	liraglutidi 1,8 mg + gliimepiridi ²	liraglutidi 1,2 mg + gliimepiridi ²	lumelääke + gliimepiridi ²	rosiglitatsoni ¹ + gliimepiridi ²
N	234	228	114	231
Keskimääräinen HbA_{1c} (%)				
Lähtötaso	8,5	8,5	8,4	8,4
Muutos lähtötasosta	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Potilaat (%), joiden $HbA_{1c} < 7$ %				
Kaikki potilaat	41,6	34,5	7,5	21,9
Aiempi OAD-monoterapia	55,9	57,4	11,8	36,1
Paino keskimäärin (kg)				
Lähtötaso	83,0	80,0	81,9	80,6
Muutos lähtötasosta	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹Rosiglitatsoni 4 mg/vrk; ²gliimepiridi 4 mg/vrk; ³metformiini 2000 mg/vrk

VIC - 4

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 ² + rosiglitatsoni ³	liraglutidi 1,2 mg + metformiini ² + rosiglitatsoni ³	lumelääke + metformiini ² + rosiglitatsoni ³	Ei mukana
N	178	177	175	
Keskimääräinen HbA_{1c} (%)				
Lähtötaso	8,56	8,48	8,42	
Muutos lähtötasosta	-1,48	-1,48	-0,54	
Potilaat (%), joiden HbA_{1c} < 7 %				
Kaikki potilaat	53,7	57,5	28,1	
Paino keskimäärin (kg)				
Lähtötaso	94,9	95,3	98,5	
Muutos lähtötasosta	-2,02	-1,02	0,60	

Lisättyä metformiiniin + glimepiridiin	liraglutidi 1,8 mg + metformiini ² + glimepiridi ⁴	Ei mukana	lumelääke+ metformiini ² + glimepiridi ⁴	glargin-insuliini ¹ + metformiini ² + glimepiridi ⁴
N	230		114	232
Keskimääräinen HbA_{1c} (%)				
Lähtötaso	8,3		8,3	8,1
Muutos lähtötasosta	-1,33		-0,24	-1,09
Potilaat (%), joiden HbA_{1c} < 7 %				
Kaikki potilaat	53,1		15,3	45,8
Paino keskimäärin (kg)				
Lähtötaso	85,8		85,4	85,2
Muutos lähtötasosta	-1,81		-0,42	1,62

¹ Glargininsuliinin annostelu oli sokkouttamaton ja annosten säätämässä noudatettiin seuraavia ohjeita. Potilas huolehti glargininsuliinin säätämisestä tutkijan antamien ohjeiden mukaan. Glargininsuliinin säätämisohejeet

Itse mitattu paastoglukoosi	Glargininsuliinin annoksen suurennus (IU)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) tavoite	Ei muutosta
> 5,5 ja < 6,7 mmol/l (> 100 ja < 120 mg/dl)	0 – 2 IU ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^a Tutkijan edellisellä käynnillä antaman yksilöllisen suosituksen mukaan, riippuen esimerkiksi siitä onko potilaalla ollut hypoglykemiaa.
² Metformiini 2000 mg/vrk; ³ rosiglitatsoni 4 mg/2 × vrk; ⁴ 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 ≤ 6,5 %:iin, oli tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin niiden potilaiden, jotka saivat pelkästään näitä lääkkeitä (p≤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 päivittävän 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 tyypin 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 vaakaan tilan liraglutidipitoisuus (AUC₀₋₂₄) oli noin 34 nmol/l. Liraglutidille altistuminen lisääntyi suhteessa annokseen. Liraglutidin AUC-arvon potilaskohtainen variaatiokerroin 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 radioleimattua [³H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallisin ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi vähäistä metaboliittia (≤ 9 % ja ≤ 5 % radioaktiivisesta kokonaisaltistumasta plasmassa). Liraglutidi metaboloituu samalla tavoin kuin suuret proteiinit, eikä mitään tiettyä elintä ole osoitettu pääasialliseksi eliminoitumisreitiksi.

Eliminaatio

[³H]-liraglutidiannoksen jälkeen muuttumatonta liraglutidia ei havaittu virtsassa tai ulosteissa. Vain vähäinen määrä annettua 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.

Erityisryhmät

lääkät: Terveillä koehenkilöillä suoritun farmakokineettisen tutkimuksen sekä 18–80-vuotiaiden potilaiden farmakokineettisistä tiedoista tehdyn populaatioanalyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli: Mies- ja naispotilaista kerätyn farmakokineettisen tiedon populaatioanalyysin sekä terveillä koehenkilöillä suoritun farmakokineettisen tutkimuksen perusteella sukupuoli ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

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

Lihavuus: Farmakokineettisen populaatioanalyysin mukaan painoindeksillä (BMI) ei ole merkittävää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoimintapotilaat: Kerta-annostutkimuksessa arvioitiin liraglutidin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli eriaasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen väheni 13–23 % potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Altistuminen oli merkittävästi alhaisempaa (44 %) potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -pisteet olivat > 9).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat: Liraglutidille altistuminen väheni potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Altistuminen liraglutidille väheni 33 % henkilöillä, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CrCL 50–80 ml/min), 14 % henkilöillä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL 30–50 ml/min), 27 % henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 30 ml/min) ja 28 % henkilöillä, joilla 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 apinoilla 20 kuukauden hoitajakson aikana. Jyrsijöillä tehdyt havainnot johtuvat ei-geenitoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkitys ihmiselle on todennäköisesti pieni, mutta sitä ei voida täysin poissulkea. 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 sikiöiän keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneilla. Victoza-valmisteelle 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, injektionesteisiin käytettävä vesi.

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

Kesto aika: 30 kuukautta. Käyttöönoton jälkeen: 1 kuukausi.

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

Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa.

Käyttöönoton jälkeen: Säilytä alle 30 °C tai säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Suojaa valmiste valolta pitämällä kynän suojus paikallaan.

Pakkaukset ja valmisteen kuvaus: Säiliö (tyypin I lasia) sisältää bromobutyylistä valmistetun männän ja bromobutyylistä/polyisopreenista valmistetun kumisulkimen.

Säiliö on esitäytetyssä kynässä (kertakäyttöinen olefiinimuovista ja polyasetaalista valmistettu moniannoskynä).

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.

Pakkauskoko: 3 esitäytettyä kynää.

Valmisteen 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 annostus on oikea.

ATC-koodi: A10BX07

Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):

Victoza 6 mg/ml 3 × 3 ml, 216,31 e.