

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diavic 6 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 6 mg liraglutidia*. Jokainen esitäytetty kynä sisältää 3 ml liuosta, joka sisältää 18 mg liraglutidia .

*Ihmisen glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) -analogi, joka on tuotettu kemiallisesti syntetisoidulla peptidillä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

Kirkas ja väritön tai lähes väritön liuos

pH on välillä 7,8-8,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diavic on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, joilla on riittämättömässä hoitotasapainossa oleva tyypin 2 diabetes, ruokavalion ja liikunnan lisäksi

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena intoleranssin tai vasta-aiheiden vuoksi.
- muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden lisäksi.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 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 hyötyvät 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.

Kun Diavic lisätään sulfonyyliureaan tai insuliiniin, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä tulee harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4). Yhdistelmähoito sulfonyyliurean kanssa soveltuu vain aikuisille potilaille.

Verensokerin omaseurantaa ei tarvita Diavic-annoksen säätämiseksi. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi, erityisesti kun Diavic-hoito aloitetaan ja insuliiniannosta pienennetään. Insuliiniannoksen pienentämiseen suositellaan asteittaista lähestymistapaa.

Erityisryhmät

lääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kokemusta loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien hoidosta ei ole eikä Diavic-valmistetta sen vuoksi suositella näille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Diavic-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla. Tietoja valmisteen käytöstä alle 10-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Diavic -valmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Diavic 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 Diavic pistetään suunnilleen samaan aikaan päivästä, kun pistokselle on valittu sopivin ajankohta. Lisätietoja annostuksesta on kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liraglutidia ei saa käyttää tyypin 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Liraglutidi ei korvaa insuliinia. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole hoitokokemusta, ja sen vuoksi liraglutidia ei suositella käytettäväksi näille potilaille.

Valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai diabeettinen gastropareesi, on niukasti kokemusta. Liraglutidia ei suositella näille potilaille, koska sen käyttöön liittyy ohimeneviä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille tulee kertoa akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehduksista epäillään, liraglutidilääkitys tulee keskeyttää. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, liraglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kilpirauhassairaus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu esiintyneen kilpirauhaseen kohdistuvia haittatapahtumia, kuten struumaa, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kilpirauhassairaus. Liraglutidia pitää siksi käyttää varoen näillä potilailla.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat liraglutidia yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.8). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniamonosta pienentämällä.

Kuivuminen

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

Apuaineet

Diavic sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

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 terapeutinen indeksi. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin liraglutidihoidon alussa.

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.

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} 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 solukalvoja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

Digoksiini

Liraglutidin anto digoksiinin (kerta-annos 1 mg) kanssa johti digoksiinin AUC-arvon pientymiseen 16 %:lla; C_{max} pieneni 31 %. Digoksiinin mediaani- t_{max} viivästyi 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 pientymiseen 15 %:lla; C_{max} pieneni 27 %. Liraglutidi viivästyi lisinopriilin mediaani- t_{max} :ia 6 tunnista 8 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin annosta ei tarvitse muuttaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Insuliini

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja liraglutidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Liraglutidia ei tule käyttää raskauden aikana, ja insuliinin käyttöä suositellaan sen sijaan. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Diavic-hoito tulee lopettaa.

Imetys

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 5.3). Kokemuksen puutteen vuoksi Diavic-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Diavic -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi autoa ajettaessa ja koneita käyttäessä. Erityisen tärkeää tämä on silloin, kun Diavic-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Viidessä laajassa kliinisessä faasin 3a pitkäaikaistutkimuksessa 2 500 aikuiselle potilaalle annettiin liraglutide-valmistetta joko yksinään tai yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa tai ilman) tai metformiiniin ja rosiglitatsoniin.

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

Taulukoitu haittavaikutuslista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on raportoitu pitkäaikaisissa, kontrolloiduissa faasin 3a tutkimuksissa, LEADER-tutkimuksessa (pitkäaikainen sydän- ja verisuonivaikutustutkimus) ja spontaaneissa (kauppaantuonnin jälkeisissä) ilmoituksissa. Esiintymistiheydet kaikkiin tapahtumiin on laskettu pohjautuen niiden ilmaantuvuuteen kliinisissä faasin 3a tutkimuksissa.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset faasin 3a kontrolloiduista pitkäaikaistutkimuksista, pitkäaikaisesta sydän- ja verisuonivaikutustutkimuksesta (LEADER-tutkimus) ja spontaanit (kauppaantuonnin jälkeiset) ilmoitukset

MedDRA elinjärjestelmälue tte lo	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Nenänielun tulehdus Keuhkoputkentulehdus			
Immuuni-järjestelmä				Immuuni-järjestelmä	
Aineenvaihdun-ta ja ravitse mus		Hypoglykemia Ruokahaluttomuus Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen		
Hermosto		Päänsärky Heitehui maus	Dysgeusia		
Sydän		Nopeutunut sydämen syke			
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Dyspepsia Ylävatsan kivut Ummetus Mahatulehdus Ilmavaivat Vatsan turvotus Gastroesofageaalinen refluksitauti	Viivästynyt mahan tyhjeneminen	Suolitukos	Haimatulehdus (nekrotisoiva haimatulehdus mukaan lukien)

		Epämukavuuden tunne vatsassa Hammassärky			
Maksa ja sappi			Sappikivitauti Sappirakkotulehdus		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Urtikaria Kutina		
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten toimintahäiriö Akuutti munuaisten vajaatoiminta		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Pistospaikan reaktiot	Huonovointisuus		
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo* Suurentunut amylaasiarvo*			

* Kontrolloiduista faasien 3b ja 4 kliinisistä tutkimuksista, joissa niitä mitattiin.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa liraglutidia annettiin yksinään, hypoglykemiaa raportoitiin vähemmän kuin vertailuvalmisteen (glimepiridi) yhteydessä. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuselimistön häiriöt ja infektiot.

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa useimmat vahvistetut hypoglykemia-otaukset olivat lieviä. Vakavia hypoglykemia-otauksia ei todettu tutkimuksessa, jossa liraglutidia käytettiin yksinään. Vakavaa hypoglykemiaa voi esiintyä melko harvinaisena, ja sitä on havaittu pääasiassa silloin, kun liraglutidia on käytetty yhdessä sulfonyyliurean kanssa (0,02 tapahtumaa potilasvuotta kohden). Vakavaa hypoglykemiaa todettiin hyvin harvoin (0,001 tapahtumaa potilasvuotta kohden), kun liraglutidia käytettiin yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa. Perusinsuliinin ja liraglutidin yhdistelmäkäytössä hypoglykemiariski on pieni (1,0 tapahtumaa per potilasvuosi, ks. kohta 5.1). LEADER-tutkimuksessa vakavia hypoglykemia-otauksia raportoitiin vähemmän liraglutidilla kuin lumelääkkeellä (1,0 vs. 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden, arvioitu ilmaantuvuusuhde 0,69 [0,51–0,93]) (ks. kohta 5.1). Potilailla, joita hoidettiin lähtötilanteessa ja vähintään seuraavat 26 viikkoa sekoiteinsuliinilla, vakavien hypoglykemioiden määrä oli 2,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden molemmilla, sekä liraglutidilla että lumelääkkeellä.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Kun liraglutidia annettiin yhdessä metformiinin kanssa, 20,7 % potilaista raportoi ainakin yhdestä pahoinvointijaksosta ja 12,6 % raportoi ainakin yhdestä ripulijaksosta. Kun liraglutidia 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 esiintymistiheys ja vaikeusaste vähenivät useimmilla pahoinvointia kokeneilla potilailla.

Yli 70-vuotiailla potilailla liraglutidi voi lisätä ruoansulatuselimistön häiriöitä.

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min tai 30–59 ml/min) voi olla enemmän ruoansulatuselimistön häiriöitä, kun heitä hoidetaan liraglutidilla.

Sappikivitauti ja sappirakkotulehdus

Liraglutidilla tehdyissä kontrolloiduissa faasin 3a kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on raportoitu muutamia sappikivitauti- (0,4 %) ja sappirakkotulehdustapauksia (0,1 %). LEADER-tutkimuksessa sappikivitaudin ja sappirakkotulehdusten esiintymistiheys oli liraglutidilla 1,5 % ja 1,1 % ja lumelääkkeellä vastaavasti 1,1 % ja 0,7 % (ks. kohta 5.1).

Lääkityksen lopettaminen

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

Pistoskohdan reaktiot

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

Haimatulehdus

Joitakin harvoja (< 0,2 %) akuutteja haimatulehdustapauksia on raportoitu liraglutide-valmisteella tehtyjen kontrolloitujen, faasin 3 kliinisten pitkäaikaistutkimusten yhteydessä. Haimatulehduksia on raportoitu myös kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. LEADER-tutkimuksessa vahvistettujen akuuttien haimatulehdusten esiintymistiheys oli liraglutidilla 0,4 % ja lumelääkkeellä vastaavasti 0,5 % (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita, mukaan lukien urtikariaa, ihottumaa ja kutinaa, on raportoitu kauppaantuodusta liraglutide-valmisteesta.

Harvoja anafylaktisia reaktioita, joissa on lisäoireina esim. matalaa verenpainetta, sydämentykytystä, hengenahdistusta ja turvotusta, on raportoitu liraglutide-valmisteen kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. Angioedeemaa on raportoitu harvoja (0,05 %) tapauksia kaikkien liraglutide-valmisteen pitkäaikaistutkimusten aikana.

Pediatriset potilaat

Nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla todettujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat yleisesti ottaen verrattavissa aikuisilla tehtyihin havaintoihin. Vahvistettujen hypoglykemia tapahtumien määrä oli suurempi liraglutidia saaneilla (0,58 tapahtumaa/potilasvuosi) verrattuna lumelääkkeeseen (0,29 tapahtumaa/potilasvuosi). Insuliinihoitoa ennen vahvistettua hypoglykemia tapahtumaa saaneista potilaista tapahtumien määrä oli suurempi liraglutidia saaneilla (1,82 tapahtumaa/potilasvuosi) verrattuna lumelääkkeeseen (0,91 tapahtumaa/potilasvuosi). Liraglutidiryhmässä ei ilmennyt vakavia hypoglykemia tapahtumia.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä on raportoitu peräti 40-kertaisia yliannostuksia (72 mg) suositeltuun ylläpitoannokseen nähden. Raportoituja tapahtumia olivat voimakas pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vakava hypoglykemia.

Yliannostustapauksissa tulee aloittaa asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella. Potilasta on tarkkailtava kuivumisen kliinisten merkkien varalta, ja verensokeria on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit. ATC-koodi: A10BJ02

Vaikutusmekanismi

Liraglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 97 %:sesti 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 glukoosista 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-4:ää (DPP-4) ja neutraalia endopeptidaasia (NEP) vastaan, mikä pidentää puoliintumisaikaa plasmassa.

Liraglutidin vaikutus välittyy spesifisen GLP-1-reseptori-interaktion välityksellä ja johtaa syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) määrän lisääntymiseen. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä glukoosista riippuvaisesti. Samanaikaisesti se vähentää myös glukagonin liiallista eritystä, samoin glukoosista riippuvaisesti. Kun verenglukoosi on korkea, liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja estää glukagonin eritystä. Hypoglykemian aikana se puolestaan vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen. Verenglukoosia alentavaan vaikutukseen liittyy myös lievä mahan tyhjenemisen hidastuminen. Liraglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä näläntunnetta ja elimistön energiansaantia, GLP-1 on fysiologinen ruokahalun ja ravinnonoton säätelijä, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta täysin.

Eläinkokeissa liraglutidi, perifeerisesti annettuna, kulkeutui tiettyihin aivojen alueisiin, jotka osallistuvat ruokahalun säätelyyn. Liraglutidi lisäsi GLP-1-reseptorin (GLP-1R) spesifin aktivoinnin kautta kylläisyyttä ja vähensi nälkäsignaaleja, mikä johti painon laskuun.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät myös tietyissä kohdissa sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Ateroskleroosia tutkivissa hiirimalleissa liraglutidi ehkäisi aorttaplakin etenemistä ja vähensi plakin tulehdusta. Lisäksi liraglutidilla oli hyödyllinen vaikutus plasman lipideihin. Liraglutidi ei vähentänyt plakin kokoa jo muodostuneissa plakeissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Liraglutidin vaikutus kestää 24 tuntia ja se parantaa tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien glukoositasapainoa laskemalla paastoverenglukoosia ja aterianjälkeistä verenglukoosia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa.

Viidessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa, kliinisessä faasin 3a aikuisille tehdyssä tutkimuksessa tutkimuksessa arvioitiin liraglutidin vaikutusta glukoositasapainoon (taulukko 2). Liraglutidihoito paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi glykohemoglobiinia (HbA_{1c}), paastoplasman glukoosia ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja lumelääkkeeseen verrattuna.

Näihin tutkimuksiin osallistui 3 978 tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavaa potilasta (heistä 2 501 sai liraglutidia), joista miehiä oli 53,7 % ja naisia 46,3 %. Potilaista 797 oli 65-vuotiaita tai vanhempia (heistä 508 sai liraglutidia) ja 113 oli 75-vuotiaita tai vanhempia (heistä 66 sai liraglutidia).

Liraglutidilla on tehty lisätutkimuksia, joissa oli 1 901 potilasta neljässä avoimessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (464, 658, 323 ja 177 potilasta per tutkimus) ja yhdessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (potilaita, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus ja keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (279 potilasta)).

Liraglutidilla tehtiin myös laaja sydän- ja verisuonivaikutustutkimus (LEADER-tutkimus), jossa oli 9 340 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus ja korkea sydän- ja verisuonitautien riski.

- Glukoositasapaino

Monoterapia

Potilailla, joita oli aiemmin hoidettu joko ruokavaliolla ja liikunnalla tai yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä (annos korkeintaan puolet enimmäisannoksesta), 52 viikkoa kestänyt liraglutidi yksinään annettuna sai aikaan tilastollisesti merkitsevän ja pysyvän HbA_{1c}-arvojen laskun verrattuna glimepiridi 8 mg -valmisteseen (-0,84 % 1,2 mg:lla, -1,14 % 1,8 mg:lla vs -0,51% vertailuvalmisteella) (taulukko 2).

Yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa

Kun liraglutidia annettiin 26 viikon ajan yhdistelmähoitona metformiinin, glimepiridin tai metformiinin ja rosiglitatsonin tai SGLT2:n estäjän ± metformiinin kanssa, se sai aikaan tilastollisesti merkitsevän ja pysyvän HbA_{1c}-arvojen laskun verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä (taulukko 2).

Taulukko 2 Liraglutidi kliinisissä faasin 3 -tutkimuksissa yksinään annettuna (52 viikkoa) ja yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (26 viikkoa)

	N	Keskimääräinen lähtötason HbA _{1c} (%)	Keskimääräinen HbA _{1c} :n muutos lähtötasosta (%)	Potilaat (%), jotka saavuttivat arvon HbA _{1c} <7%	Keskimääräinen paino (kg) lähtötasossa	Keskimääräinen painon muutos lähtötasosta (kg)
Monoterapia						
Liraglutidi 1,2 mg	251	8.18	-0.84*	42.8 ¹ , 58.3 ³	92.1	-2.05**
Liraglutidi 1,8 mg	246	8.19	-1.14**	50.9 ¹ , 62.0 ³	92.6	-2.45**
Glimepiridi 8 mg/vrk	248	8.23	-0.51	27.8 ¹ , 30.8 ³	93.3	1.12
Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk)						
Liraglutidi 1,2 mg	240	8.3	-0.97 [†]	35.3 ¹ , 52.8 ²	88.5	-2.58**
Liraglutidi 1,8 mg	242	8.4	-1.00 [†]	42.4 ¹ , 66.3 ²	88.0	-2.79**
Lumelääke	121	8.4	0.09	10.8 ¹ , 22.5 ²	91.0	-1.51
Glimepiridi 4 mg/vrk	242	8.4	-0.98	36.3 ¹ , 56.0 ²	89.0	0.95
Lisättyinä glimepiridiin (4 mg/vrk)						
Liraglutidi 1.2 mg	228	8.5	-1.08**	34.5 ¹ , 57.4 ²	80.0	0.32**
Liraglutidi 1.8 mg	234	8.5	-1.13**	41.6 ¹ , 55.9 ²	83.0	-0.23**
Lumelääke	114	8.4	0.23	7.5 ¹ , 11.8 ²	81.9	-0.10
Rosiglitatsoni 4 mg/vrk	231	8.4	-0.44	21.9 ¹ , 36.1 ²	80.6	2.11
Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk) + rosiglitatsoniin (4 mg kahdesti päivässä)						
Liraglutidi 1.2 mg	177	8.48	-1.48	57.5 ¹	95.3	-1.02
Liraglutidi 1.8 mg	178	8.56	-1.48	53.7 ¹	94.9	-2.02
Lumelääke	175	8.42	-0.54	28.1 ¹	98.5	0.60
Lisättyinä metformiiniin (2 000 mg/vrk) + glimepiridiin (4 mg/vrk)						
Liraglutidi 1.8 mg	230	8.3	-1.33*	53.1 ¹	85.8	-1.81**
Lumelääke	114	8.3	-0.24	15.3 ¹	85.4	-0.42
Gargininsuliini ⁴	232	8.1	-1.09	45.8 ¹	85.2	1.62
Lisättyinä SGLT2:n estäjäns ± metformiiniin (≥ 1 500 mg/vrk)						
Liraglutidi 1.8 mg	203	8.00	-1.02***	54.8***	91.0	-2.92
Lumelääke	100	7.96	-0.28	13.9	91.4	-2.06

*Paremmuus (p < 0,01) vs aktiivinen vertailuvalmiste; **Paremmuus (p < 0,0001) vs aktiivinen vertailuvalmiste; ***Paremmuus (p < 0,001) vs aktiivinen vertailuvalmiste, [†]Vertailukelpoisuus (p < 0,0001) vs aktiivinen vertailuvalmiste

¹kaikki potilaat; ²aiemmin monoterapia suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä; ³aiemmin ruokavaliolla hoidetut potilaat

³Liraglutidivalmistettalaisattynä SGLT2:n estäjään tutkittiin kaikilla SGLT2:n estäjän hyväksytyillä annoksilla

⁴Glargininsuliinin anto oli sokkouttamaton ja annosten säätämiseksi noudatettiin glargininsuliinin säätämisohteet -taulukkoa. Glargininsuliinin titrauksen hoiti potilas saatuaan ensin ohjeistuksen tutkijalääkäriltä:

Glargininsuliinin säätämisohteet

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 IUa
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IU

^aTutkijan edellisellä käynnillä antaman yksilöllisen suosituksen mukaan, riippuen esimerkiksi siitä onko potilaalla ollut hypoglykemoita.

Yhdessä insuliinin kanssa

104 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa 57 % tyyppi 2 diabetespotilaista, joita hoidettiin degludekinsuliini + metformiini -yhdistelmällä, saavutti tavoitteen HbA_{1c} < 7 %. Loput potilaista jatkoivat avoimessa 26 viikon tutkimuksessa ja satunnaistettiin lisäämään liraglutidia tai yksittäisannoksen aspartinsuliinia (isoimman aterian yhteydessä). Degludekinsuliini + liraglutidi -ryhmässä insuliinin annosta pienennettiin 20 %:lla hypoglykemiariskin minimoimiseksi. Liraglutidin lisääminen johti tilastollisesti merkitsevästi suurempaan HbA_{1c}-arvon laskuun (-0,73% liraglutidilla vs -0,40% vertailuvalmisteella) ja painon alenemiseen (-3,03 vs 0,72 kg). Hypoglykemia tapahtumien määrä (altistuspotilasvuotta kohden) oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi silloin, kun lisättiin liraglutidia kuin silloin, kun lisättiin yksittäisannos aspartinsuliinia (1,0 vs 8,15; suhde: 0,13; 95 % CI: 0,08-0,21).

LEADER-tutkimuksessa (katso alakohta Sydän- ja verisuonisairauksien arviointi) 873 potilasta hoidettiin lähtötilanteessa ja vähintään seuraavat 26 viikkoa sekoiteinsuliinilla (suun kautta annosteltavien diabeteslääkkeiden (OAD) kanssa tai ilman). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli lähtötilanteessa 8,7 % liraglutidilla ja lumelääkkeellä. Viikon 26 kohdalla, arvioitu keskimääräinen muutos HbA_{1c}-arvossa oli -1,4% liraglutidille ja -0,5 % lumelääkkeelle vastaten -0,9% [-1,00; -0,70]^{95%} CI: arvioitua hoitoeroa. Turvallisuusprofiili liraglutidin ja sekoiteinsuliinin yhdistelmälle oli vertailukelpoinen sille mitä havaittiin lumelääkkeen ja sekoiteinsuliinin yhdistelmällä (katso kohta 4.8).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin liraglutidi 1,8 mg tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen, joka annettiin insuliinin ja/tai suun kautta annetun diabeteslääkkeen lisänä potilaille, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen lumelääkettä parempi laskemaan HbA_{1c}-arvoa (-1,05 % vs -0,38 %).

Merkittävästi useampi potilas saavutti alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon liraglutidilla kuin lumelääkkeellä (52,8 % vs. 19,5 %). Molemmissa ryhmissä todettiin painonlaskua: -2,4 kg liraglutidilla ja -1,09 kg lumelääkkeellä. Näiden kahden hoitoryhmän välillä oli vastaavat riskit hypoglykemia tapahtumiin.

Liraglutidin turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin on todettu muissakin liraglutiditutkimuksissa.

- Niiden potilaiden osuus, joiden HbA_{1c}-arvo aleni Liraglutidihoito yksinään johti tilastollisesti merkitsevästi suurempaan osuuteen potilaita, jotka saavuttivat 52 viikon aikana HbA_{1c}-arvon ≤ 6,5 % verrattuna potilaisiin, jotka saivat glimepiridiä (37,6 % 1,8 mg:lla ja 28,0 % 1,2 mg:lla vs 16,2 % vertailuvalmisteella).

Kun liraglutidia annettiin yhdessä metformiinin, glimepiridin, metformiinin ja rosiglitatsonin tai SGLT2:n estäjän ± metformiinin kanssa, niiden potilaiden osuus, joiden HbA_{1c}-arvo aleni 26 viikon kuluessa ≤ 6,5 %:iin, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin niiden potilaiden, jotka saivat pelkästään näitä lääkkeitä.

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

- Aterianjälkeinen glukoosi

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

- Beetasolufunktio

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

- Paino

Liraglutidihoitoon yhdessä metformiinin, metformiinin ja glimepiridin, metformiinin ja rosiglitasonin tai SGLT2:n estäjän (metformiinin kanssa tai ilman) kanssa liittyi pysyvä 0,86–2,62 kg painon lasku verrattuna lumelääkkeeseen.

Paino laski sitä enemmän, mitä suurempi potilaan painoindeksi (BMI) oli lähtötilanteessa.

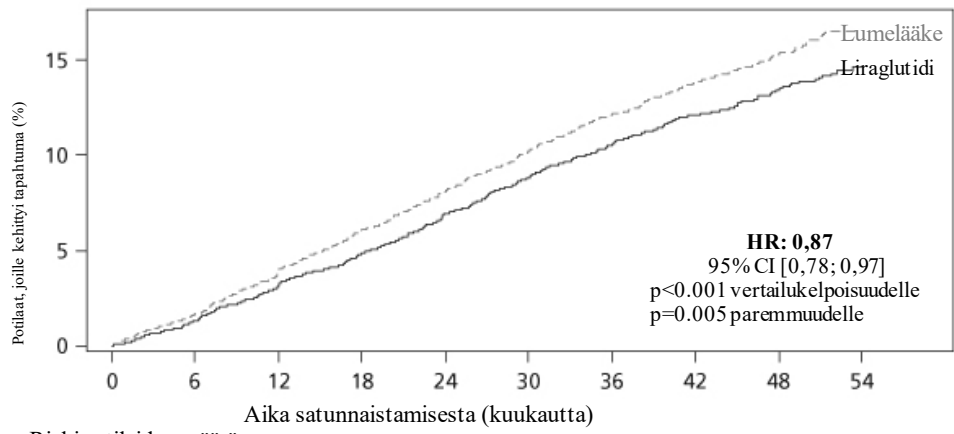
- Sydän- ja verisuonisairauksien arviointi

Kaikki keskipitkä- ja pitkäkestoiset faasin 2 ja faasin 3 tutkimukset (tutkimusten kesto 26–100 viikkoa), joissa oli 5 607 potilasta (3 651 hoidettu liraglutidilla) on analysoitu vakavien, merkittävien sydän- ja verisuoniperäisten haittavaikutusten (sydän- ja verisuonikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) osalta. Post-hoc-analyseissa ei löytynyt lisääntynyttä sydän- ja verisuoniperäisten päätapahtumien riskiä liraglutidille (ilmaantuvuusuhde 0,75 (95 % CI 0,35; 1,63) verrattuna kaikkiin vertailuvalmisteisiin.

Liraglutidin pitkäaikainen sydän- ja verisuonivaikutustutkimus (LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results)) oli lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus, jossa 9 340 potilasta jaettiin satunnaisesti joko liraglutidi- (4 668) tai lumelääkeryhmään (4 672). Molemmilla ryhmillä oli tavanomainen HbA_{1c}-hoito ja hoito sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin. Ensisijainen päätapahtuma tai vitaalitoimintojen tila tutkimuksen lopussa oli saatavilla tutkimukseen osallistuneista 99,7%:lle liraglutidi-ryhmän ja vastaavasti 99,6% lumelääkeryhmän potilaista. Altistumisen kesto oli vähintään 3,5 vuotta ja enintään 5 vuotta. Tutkimuspopulaatioon kuului ≥ 65 -vuotiaita potilaita (n=4 329) ja ≥ 75 -vuotiaita potilaita (n=836), ja potilaita joilla oli lievä (n=3 907), keskivaikea (n=1 934) tai vaikea (n=224) munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta ja keskimääräinen BMI oli 32,5 kg/m². Keskimääräinen diabeteksen kesto oli 12,8 vuotta.

Ensisijainen päätapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen mihin tahansa vakavaan sydän- ja verisuonihaittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohaveri. Liraglutidi oli parempi verrattuna lumelääkkeeseen MACE-tapahtumien ennaltaehkäisyssä (kuva 1). Arvioitu riskisuhde oli johdonmukaisesti alle 1 kaikissa kolmessa MACE-tapahtumassa.

Liraglutidi vähensi myös merkitsevästi laajentuneiden MACE-tapahtumien riskiä (ensisijainen MACE, sairaalahoitoon johtava epästabili angina pectoris, sepelvaltimoiden revaskularisaatio tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito) ja muut toissijaiset päätapahtumat (kuva 2).

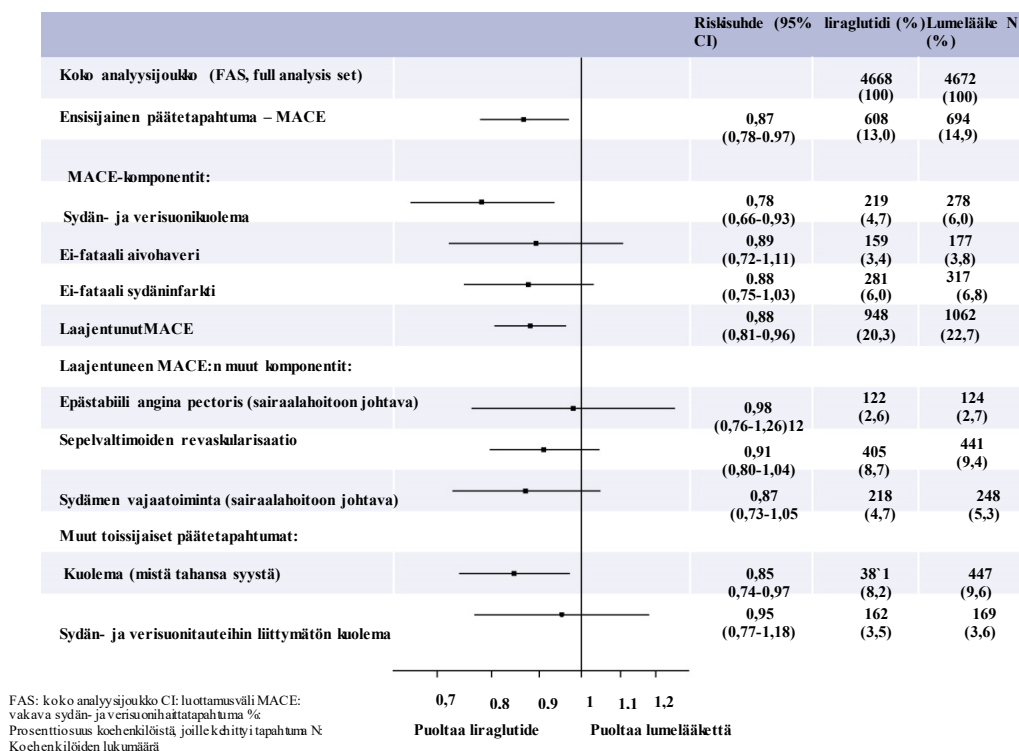


Riskipotilaiden määrä

Lumelääke	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: full analysis set.

Kuva 1: Kaplan Meier -kuvaaja, aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan – FAS-joukko



Kuva 2: Forest plot -analyysi yksittäisistä sydän- ja verisuonitapahtumien tyypeistä – FAS-joukko

Merkitsevä ja pysyvä HbA_{1c}-arvon lasku lähtötilanteesta 36 kuukauteen asti oli havaittavissa liraglutidilla verrattuna lumelääkkeeseen, perushoidon lisänä (-1,16% vs. -0,77%, arvioitu hoitero [estimated treatment difference, ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Lähtötilanteessa insuliinainiiveilla potilailla tarve hoidon tehostamiseen insuliinilla laski liraglutidilla 48 % verrattuna lumelääkkeeseen (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Verenpaine ja sydämen syke**
Faasin 3a tutkimusten aikana liraglutidi alensi systolista verenpainetta keskimäärin 2,3–6,7 mmHg lähtötasosta. Aktiiviseen vertailuvalmisteeseen nähden alenema oli 1,9–4,5 mmHg. Sydämen sykkeen keskimääräinen nousu lähtötilanteesta 2–3 lyöntiä/minuutti havaittiin liraglutidilla pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien LEADER. LEADER-tutkimuksessa sydämen syketaajuuden kohoamisella ei havaittu olevan pitkäaikaista kliinistä vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin.

- **Mikrovaskulaaritapahtumien arviointi**
LEADER-tutkimuksessa mikrovaskulaarisin tapahtumiin kuuluivat nefropaattiset ja retinopaattiset päätetapahtumat. Ensimmäiseen mikrovaskulaaritapahtumaan kuluneen ajan (liraglutidi- vs. lumelääkeryhmä) riskisuhde oli HR 0,84 [0,73; 0,97]. Riskisuhde (liraglutidi- vs. lumelääkeryhmä) ensimmäiselle nefropatiatapahtumalle oli 0,78 [0,67; 0,92] ja ensimmäiselle retinopatiatapahtumalle 1,15 [0,87; 1,52].

- **Immunogeenisuus**
Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä vaikutuksia, joten potilaille voi kehittyä liraglutidivasta-aineita liraglutidihoidon aikana. Keskimäärin 8,6 %:lle potilaista muodostui vasta-aineita. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole todettu heikentävän liraglutidin vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin liraglutidi 1,8 mg:n tehoa ja turvallisuutta metformiiniin ± insuliiniin lisänä annettuun lumelääkkeeseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla ja 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla, liraglutidi oli 26 viikon jälkeen lumelääkettä parempi

laskemaan HbA_{1c}-arvoa (-1,06, [-1,65, 0,46]). Lisäksi 26 viikon avoimen jatkovaiheen jälkeen hoitojen välinen ero HbA_{1c}-arvon suhteen oli 1,3 %, mikä vahvisti liraglutidi-valmisteen glukoositasapainoa ylläpitävän vaikutuksen.

Liraglutidi-valmisteen teho- ja turvallisuusprofiili oli verrattavissa liraglutidi-hoitoa saaneilla aikuisilla todettuun profiiliin. Riittävän glukoositasapainon tai siedettävyyden perusteella 30 % tutkittavista jatkoi 0,6 mg:n annoksen käyttöä, 17 %:lla annos suurennettiin 1,2 mg:aan ja 53 %:lla annos suurennettiin 1,8 mg:aan.

Muut kliiniset tiedot

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin liraglutidin (1,2 mg ja 1,8 mg) ja sitagliptiinin (DPP-4-estäjä, 100 mg) tehoa ja turvallisuutta potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinihoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,5 %). Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen molemmilla annoksilla sitagliptiinihoitoa tilastollisesti parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,24 %, -1,50 % vs -0,90 %; p<0,0001). Liraglutidilla hoidetuilla potilailla paino laski merkittävästi verrattuna sitagliptiinilla hoidettuihin potilaisiin (-2,9 kg ja -3,4 kg vs. -1,0 kg, p<0,0001). Ohimenevää pahoinvointia koki suurempi osuus potilaista, joita hoidettiin liraglutidilla, kuin potilaista, joita hoidettiin sitagliptiinilla (liraglutidi 20,8 % ja 27,1 % vs. sitagliptiini 4,6 %). HbA_{1c}-arvojen lasku ja 26 viikon hoidon jälkeen todettu liraglutidin (1,2 mg ja 1,8 mg) paremmuus sitagliptiiniin nähdessä jatkui 52 viikon hoidon jälkeen (-1,29 % ja -1,51 % vs. -0,88 %, p<0,0001). Kun potilaita vaihtoi sitagliptiinihoidosta liraglutidihoitoon 52 hoitoviikon jälkeen, heidän HbA_{1c}-arvonsa laski tilastollisesti merkittävästi lisää (-0,24 % ja -0,45 %, 95 % CI: -0,41 – -0,07 ja -0,67 – -0,23) arvioitaessa sitä viikolla 78, mutta virallista verrokkiryhmää ei ollut.

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin kerran päivässä annetun liraglutidi 1,8 mg -annoksen ja kahdesti päivässä annetun eksenatidi 10 mikrog -annoksen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiini- ja/tai sulfonyyliureahoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,3 %). Liraglutidi oli 26 viikon jälkeen eksenatidihoitoa tilastollisesti parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,12 % vs -0,79 %; arvioitu ero hoidossa: -0,33; 95 % CI: -0,47 – -0,18). Potilaista merkittävästi useampi saavutti alle 7 % HbA_{1c}-arvon liraglutidilla kuin eksenatidilla (54,2 % vs 43,4 %, p=0,0015). Molemmilla hoidoilla paino laski keskimäärin noin 3 kg. Kun potilaita vaihtoi eksenatidi-hoidosta liraglutidihoitoon 26 hoitoviikon jälkeen, heidän HbA_{1c}-arvonsa laski tilastollisesti merkittävästi lisää (-0,32 %, 95 % CI: -0,41 – -0,24) arvioitaessa sitä viikolla 40, mutta virallista verrokkiryhmää ei ollut. 26 viikon aikana 235:llä liraglutidia käyttävällä potilaalla esiintyi 12 vakavaa tapahtumaa (5,1 %), kun taas eksenatidia käyttäneillä 232:lla potilaalla oli 6 vakavaa haittatapahtumaa (2,6 %). Haittatapahtumat eivät kohdentuneet yhdenmukaisesti tai kaavamaisesti tiettyyn elinjärjestelmäluokkaan.

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin liraglutidi 1,8 mg ja liksisenatidi 20 mikrog -annosten tehoa ja turvallisuutta 404 potilaalla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinihoidolla (keskimääräinen HbA_{1c} 8,4 %). Liraglutidi oli 26 viikon hoidon jälkeen liksisenatidia parempi alentamaan HbA_{1c}-arvoa (-1,83 % vs -1,21 %, p<0,0001). Potilaista merkittävästi useampi saavutti alle 7 % HbA_{1c}-arvon liraglutidilla kuin liksisenatidilla (74,2 % vs. 45,5 %, p<0,0001), samoin kuin HbA_{1c}-tavoitteen ≤ 6,5% (54,6 % vs. 26,2 %, p<0,0001). Painon laskua todettiin molemmilla hoidoilla (-4,3 kg liraglutidilla ja -3,7 kg liksisenatidilla). Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia raportoitiin useammin liraglutidihoitossa (43,6 % vs. 37,1 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Liraglutidi imeytyy hitaasti subkutaanisen annon jälkeen. Huippupitoisuus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Liraglutidin arvioitu maksimipitoisuus oli 9,4 nmol/l (keskimääräinen paino noin 73 kg), kun ihon alle annettu kerta-annos oli 0,6 mg. Annoksen ollessa 1,8 mg keskimääräinen vakaan tilan liraglutidipitoisuus (AUC_{τ/24}) oli noin 34 nmol/l (keskimääräinen paino noin 76 kg). Liraglutidialtistus pienenee painon noustessa. Liraglutidialtistus suureni 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.

Biotransformaatio

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena radioleimattua [³H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallisin ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi 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 ulosteessa. Vain vähäinen määrä annetusta radioaktiivisuudesta erittyi liraglutidin metaboliiteissa virtsaan (6 %) tai ulosteeseen (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 puolintumisaika on noin 13 tuntia.

Erytisyryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Sukupuoli

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

Rotu

Valkoihoisista ja mustaihoisista sekä aasialaista ja latinalaisamerikkalaista alkuperää olevista henkilöistä tehdyn farmakokineettisen populaatioanalyysin perusteella rodulla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Lihavuus

Farmakokineettisen populaatioanalyysin mukaan painoindeksillä (BMI) ei ole merkitsevää vaikutusta liraglutidin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa arvioitiin liraglutidin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen oli 13–23 % pienempi, kun potilaalla oli lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Liraglutidille altistuminen oli vähäisempää, kun potilailla 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 26 % vähäisempää, kun potilaalla oli dialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

26 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min, ks. kohta 5.1), oli samalla tavalla 26 % vähäisempi altistuminen liraglutidille verrattuna erilliseen tutkimukseen tyypin 2 diabeetikoilla, joilla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla pediatrisilla potilailla. Nuorten ja lasten liraglutidialtistus oli verrattavissa aikuisilla havaittuihin altistuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta 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 hoitajakson aikana. Jyrsijöistä tehdyt havainnot johtuvat ei-genotoksisesta, 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 liraglutide-valmistetta annettiin sikiöiän keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneissa. Liraglutide-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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Propyleeniglykoli (E1520)
Fenoli
Konsentroidu suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Diaviciin lisätyt aineet voivat aiheuttaa liraglutidin hajoamista. Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttöönoton jälkeen: 1 kuukausi.

6.4 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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkauskoot)

Diavic toimitetaan bromobutyylimistä ja värittömästä tyypin I lasista valmistettuna männänä, joka on koottu kynäinjektoriin, jossa on vaaleansininen runko-osa, jossa on vaaleansininen painike ja keltainen annosnuppi, jossa on harmaa kansi.

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.

Pakkauskoot ovat 1, 2, 3, 5, 10 tai monipakkaus, joka sisältää 10 esitäytettyä kynää (2 pakkausta, joissa kummassakin 5 kynää).

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Diavic:ia ei tule käyttää, jos se ei näytä kirkkaalta ja värittömältä tai lähes värittömältä.

Diavic:ia ei saa käyttää, jos se on jäänyt.

Diavic voidaan antaa neuloilla, joiden pituus on enintään 8 mm ja ohut kuin 32G. Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten neulojen kanssa.

Neulat eivät sisälly toimitukseen.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41986

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: { PP/KK/VVVV }

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16/10/2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diavic 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 6 mg liraglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 18 mg liraglutid i 3 ml.

*human glukagon-liknande peptid-1 (GLP-1) analog framställd av kemiskt syntetiserad peptid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld penna

Klar och färglös eller nästan färglös lösning

pH är mellan 7,8 och 8,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diavic är indicerat för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 10 års ålder med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För att förbättra den gastrointestinala toleransen är startdosen 0,6 mg liraglutid dagligen. Efter minst en vecka ska dosen ökas till 1,2 mg. Vissa patienter kan förväntas behöva en ökning av dosen från 1,2 mg till 1,8 mg och baserat på det kliniska svaret kan dosen, efter minst en vecka, ökas till 1,8 mg för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen. Dagliga doser över 1,8 mg rekommenderas inte.

Om Diavic används som tillägg till behandling med en sulfonureid eller insulin bör man överväga att minska dosen av sulfonureiden eller insulinet för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Kombinationsbehandling med sulfonureid är endast lämplig för vuxna patienter.

Egna kontroller av blodglukos krävs inte för att justera dosen av Diavic. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med Diavic inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulin dosen sänks stegvis.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttlig eller svår nedsättning av njurfunktionen. Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter med terminal njursvikt, och Diavic rekommenderas därför inte till dessa patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas ingen dosjustering. Diavic rekommenderas inte till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Ingen dosjustering krävs för ungdomar och barn från 10 års ålder. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år (se avsnitten 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Diavic ska inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Diavic ges en gång dagligen vid valfri tid, oberoende av måltider, och kan injiceras subkutant i buken, låret eller överarmen. Injektionsställe och tidpunkt för injektion kan ändras utan att dosen behöver justeras. Dock rekommenderas att D Diavic injiceras vid ungefär samma tid på dagen varje dag när en lämplig tid på dagen har valts. Ytterligare administreringsinformation finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Liraglutid ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Liraglutid är ingen ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet från patienter med kronisk hjärtinsufficiens NYHA-klass IV (New York Heart Association), och liraglutid rekommenderas därför inte att användas till dessa patienter.

Erfarenheten från patienter med inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares är begränsad. Användning av liraglutid rekommenderas inte till dessa patienter, då det är förknippat med övergående biverkningar i magtarmkanalen, däribland illamående, kräkningar och diarré.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med liraglutid upphöra. Om akut pankreatit fastställs, ska liraglutid inte sättas in igen (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Sköldkörtelsjukdom

Sköldkörtelbiverkningar, såsom struma, har rapporterats i kliniska prövningar och speciellt hos patienter med befintlig sköldkörtelsjukdom. Liraglutid ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Hypoglykemi

Patienter som får liraglutid i kombination med en sulfonureid eller insulin kan löpa ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Risken för hypoglykemi kan minskas genom att dosen sulfonureid eller insulin sänks.

Dehydrering

Tecken och symtom på dehydrering, inklusive nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, har rapporterats hos patienter som behandlats med liraglutid. Patienter som behandlas med liraglutid bör informeras om den eventuella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Hjälpämnen

Diavic innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro har liraglutid visat sig ha mycket låg potential för att bidra till farmakokinetiska interaktioner med andra aktiva substanser relaterade till cytokrom P450 och plasmaproteinbindning.

Den korta fördröjningen av magsäckens tömning vid liraglutidbehandling kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt. Vid interaktionsstudier påvisades ingen kliniskt relevant fördröjning av absorptionen och därför behövs ingen dosjustering. Ett fåtal patienter som behandlades med liraglutid rapporterade minst en episod med kraftig diarré. Diarré kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt.

Warfarin och andra kumarindervat

Inga interaktionsstudier har utförts. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant interaktion med aktiva substanser med dålig löslighet eller med snävt terapeutiskt index, såsom warfarin. Vid behandlings-start med liraglutid rekommenderas utökad kontroll av INR-värde för patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat.

Paracetamol

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för paracetamol efter en engångsdos om 1 000 mg. C_{max} för paracetamol minskade med 31% och medianen av t_{max} fördröjdes med upp till 15 min. Ingen dosjustering krävs för samtidig användning av paracetamol.

Atorvastatin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin i någon kliniskt relevant utsträckning efter administrering av en engångsdos om 40 mg atorvastatin. Ingen dosjustering krävs därför vid samtidig användning av atorvastatin och liraglutid. C_{max} för atorvastatin minskade med 38% och medianen av t_{max} fördröjdes från 1 till 3 timmar med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för griseofulvin efter administrering av en engångsdos griseofulvin om 500 mg. C_{max} för griseofulvin ökade med 37% medan medianen för t_{max} förblev densamma. Ingen dosjustering krävs för griseofulvin och andra sammansättningar med låg löslighet och hög permeabilitet.

Digoxin

Administrering av en engångsdos digoxin om 1 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för digoxin med 16%; C_{max} minskade med 31%. Medianen för t_{max} för digoxin fördröjdes från 1 till 1,5 timmar. Ingen dosjustering av digoxin krävs baserat på dessa resultat.

Lisinopril

Administrering av en engångsdos lisinopril om 20 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för lisinopril med 15%; C_{max} minskade med 27%. Medianen för t_{max} för lisinopril fördröjdes från 6 till 8 timmar med liraglutid. Ingen dosjustering av lisinopril krävs baserat på dessa resultat.

Perorala preventivmedel

Liraglutid sänkte C_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel med 12% respektive 13% efter administrering av en engångsdos av ett peroralt preventivmedel. T_{max} fördröjdes med 1,5 timme med liraglutid för båda substanserna. Ingen kliniskt relevant effekt visades för den totala exponeringen för vare sig etinylestradiol eller levonorgestrel. Den antikonceptionella effekten förväntas därför vara oförändrad vid samtidig administrering av liraglutid.

Insulin

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner mellan liraglutid och insulin detemir observerades vid administrering av en singeldos insulin detemir 0,5 E/kg till patienter med typ 2-diabetes som uppnått steady state med liraglutid 1,8 mg.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med liraglutid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Liraglutid ska inte användas under graviditet och användning av insulin rekommenderas i stället. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar ska behandlingen med Diavic sättas ut.

Amning

Det är inte känt om liraglutid utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat att utsöndringen av liraglutid och metaboliter med liknande strukturförhållanden i mjölk är låg. Prekliniska studier har visat en behandlingsrelaterad minskning av den neonatala tillväxten hos diande råttungar (se avsnitt 5.3). Eftersom erfarenhet saknas ska Diavic inte användas av ammande mödrar.

Fertilitet

Frånsett en liten minskning av antalet levande implantat tyder djurförsök inte på direkta skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diavic har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi när de framför fordon eller använder maskiner, i synnerhet om Diavic används i kombination med en sulfonureid eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I fem stora fas 3a långtidsstudier har över 2 500 vuxna patienter behandlats med Liraglutid, enbart eller i kombination med metformin, en sulfonureid (med eller utan metformin) eller metformin plus rosiglitazon. De vanligast rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var gastrointestinala biverkningar: illamående och diarré var mycket vanliga och kräkningar, förstoppning, magsmärtor och dyspepsi var vanliga. I början av behandlingen kan gastrointestinala biverkningar förekomma oftare. Dessa biverkningar minskar vanligtvis efter några dagar eller veckor vid fortsatt behandling. Huvudvärk och nasofaryngit var också vanliga. Hypoglykemi var en vanlig biverkning och mycket vanlig när liraglutid användes i kombination med en sulfonureid. Allvarlig hypoglykemi har främst rapporterats vid kombination med en sulfonureid.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 listar biverkningar som rapporterats i kontrollerade fas 3a långtidsstudier, LEADER-studien (en långsiktig kardiovaskulär utfallsstudie) och som spontanrapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvenserna för alla händelser har beräknats utifrån incidensen i kliniska fas 3a studier.

Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från fas 3a långtidsstudier, långsiktig kardiovaskulära utfallsstudien (LEADER) och spontanrapporterade (efter godkännandet för försäljning)

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit Bronkit			
Immunsystemet				Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi Aptitlöshet Minskad aptit	Dehydrering		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Dysgeusi		
Hjärta		Ökad hjärtfrekvens			
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Dyspepsi Smärta i övre delen av buken Förstoppning Gastrit Flatulens Spänd buk Gastroesofageal reflux Magbesvär Tandvärk	Fördröjd magsäckstömning	Tarmobstruktion	Pankreatit (inklusive nekrotisk pankreatit)
Lever och gallvägar			Kolelitis Kolecystit		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urticaria Klåda		
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion Akut njursvikt		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Reaktioner på injektionsstället	Allmän sjukdomskänsla		

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Undersökningar		Förhöjt lipas* Förhöjt amylas*			

*Endast från kontrollerade kliniska prövningar i fas 3b och 4 där de mättes.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid en klinisk prövning med liraglutid som monoterapi var frekvensen av hypoglykemi med liraglutid lägre än för de patienter som behandlades med ett aktivt jämförelseläkemedel (glimepirid). De vanligast rapporterade biverkningarna gällde rubbningar i magtarmkanalen, infektioner och infestationer.

Hypoglykemi

De flesta fall av bekräftad hypoglykemi vid kliniska studier var lindriga. Inga fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i studien där liraglutid användes som monoterapi. Allvarlig hypoglykemi är mindre vanlig och har framför allt rapporterats vid användning av liraglutid i kombination med en sulfonureid (0,02 fall/patientår). Mycket få fall (0,001 fall/patientår) rapporterades vid administrering av liraglutid i kombination med andra perorala diabetesläkemedel än sulfonureider. Risken för hypoglykemi är låg vid kombinationsbehandling med basinsulin och liraglutid (1,0 fall per patientår, se avsnitt 5.1). I LEADER-studien, rapporterades en lägre frekvens av allvarliga hypoglykemiska episoder med liraglutid jämfört med placebo (1,0 jämfört med 1,5 fall per 100 patientår; beräknad frekvenskvot 0,69 [0,51 till 0,93]) (se avsnitt 5.1). För patienter som behandlades med mixinsulin vid studiens start och under åtminstone de följande 26 veckorna, var frekvensen av allvarlig hypoglykemi för både liraglutid och placebo 2,2 fall per 100 patientår.

Gastrointestinala biverkningar

Vid kombination av liraglutid med metformin rapporterades 20,7% av patienterna minst en episod av illamående och 12,6% av patienterna rapporterades minst en episod av diarré. Vid kombination av liraglutid med en sulfonureid rapporterades 9,1% av patienterna minst en episod av illamående och 7,9% av patienterna rapporterades minst en episod av diarré. De flesta episoderna var lätta till måttliga och dosberoende. Vid fortsatt behandling minskade frekvensen och svårighetsgraden för de flesta patienter som i början upplevde illamående.

Patienter >70 år kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid.

Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60–90 ml/min respektive 30–59 ml/min) kan uppleva mer biverkningar i magtarmkanalen vid behandling med liraglutid.

Kolelitiasis och kolecystit

Ett fåtal fall av kolelitiasis (0,4%) och kolecystit (0,1%) rapporterades under kontrollerade fas 3a långtidsstudier med liraglutid. I LEADER-studien, var frekvensen av kolelitiasis och kolecystit 1,5% respektive 1,1% för liraglutid och 1,1% respektive 0,7% för placebo (se avsnitt 5.1).

Avbruten behandling

Incidensen av avbruten behandling på grund av biverkningar var 7,8% för patienter som behandlades med liraglutid och 3,4% för patienter som behandlades med ett jämförelseläkemedel i de kontrollerade långtidsstudierna (26 veckor eller längre). De vanligaste biverkningarna som ledde till avbruten behandling för patienter som behandlades med liraglutid var illamående (2,8% av patienterna) och kräkningar (1,5%).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats hos cirka 2% av de patienter som behandlats med liraglutid vid kontrollerade långtidsstudier (26 veckor eller längre). Dessa reaktioner har vanligtvis varit lindriga.

Pankreatit

Ett fåtal fall av akut pankreatit (<0,2%) har rapporterats i kontrollerade fas 3 långtidsstudier med liraglutid. Pankreatit har även rapporterats från användning på marknaden. I LEADER-studien, var frekvensen av

akut pankreatit som bekräftats av oberoende bedömare 0,4% för liraglutid och 0,5% för placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner inklusive urticaria, hudutslag och klåda har rapporterats efter att liraglutid godkänts för försäljning.

Ett fåtal fall av anafylaktiska reaktioner med även andra symtom såsom hypotoni, hjärtklappning, andnöd och ödem har rapporterats efter att liraglutid godkänts för försäljning. Ett fåtal fall (0,05%) av angioödem har rapporterats i långtidsstudierna med liraglutid.

Pediatrisk population

Övergripande var frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre jämförbart med vad som observerats i den vuxna populationen. Frekvensen av bekräftade hypoglykemiska episoder var högre med liraglutid (0,58 händelser/patientår) jämfört med placebo (0,29 händelser/patientår). Hos patienter behandlade med insulin före en bekräftad hypoglykemisk episod var frekvensen högre med liraglutid (1,82 händelser/patientår) jämfört med placebo (0,91 händelser/patientår). Inga allvarliga hypoglykemiska episoder inträffade i behandlingsgruppen med liraglutid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket Box 26

751 03 Uppsala www.lakemedelsverket.se.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdos med upp till 40 gånger (72 mg) rekommenderad underhållsdos har rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Rapporterade biverkningar inkluderade kraftigt illamående, kräkningar, diarré och allvarlig hypoglykemi.

Vid överdosering ska lämplig stödbehandling inledas i enlighet med patientens kliniska tecken och symtom. Patienten ska observeras för kliniska tecken på uttorkning och blodglukosnivån ska övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger. ATC-kod: A10BJ02

Verkningsmekanism

Liraglutid är en GLP-1-analog med 97% sekvenshomologi till human GLP-1 som binder till och aktiverar GLP-1-receptorn. GLP-1-receptorn är målet för kroppseget GLP-1, ett endogt inkretinhormon som förstärker den glukosberoende insulinutsöndringen från beta cellerna i pankreas. Till skillnad från kroppseget GLP-1 har liraglutid en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil för människa som gör det lämpligt att administrera en gång dagligen. Vid subkutan administrering bygger den fördröjda verkningsprofilen på tre mekanismer: självaggregering som leder till långsam absorption, bindning till albumin samt ökad enzymatisk stabilitet mot dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) och neutrala endopeptidaser (NEP), vilket leder till lång halveringstid i plasma.

Verkan av liraglutid beror på en särskild interaktion med GLP-1-receptorer som leder till en ökning av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Liraglutid stimulerar insulinutsöndringen på ett glukosberoende

sätt. Samtidigt minskar liraglutid olämpligt hög utsöndring av glukagon, också det på ett glukosberoende sätt. Det medför att vid höga blodglukosvärden stimuleras insulinutsöndringen och glukagonutsöndringen hämmas. Vid hypoglykemi fungerar det omvänt så att liraglutid minskar insulinutsöndringen och hämmar inte glukagonutsöndringen. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning. Liraglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom mekanismer som ger minskad hunger och sänkt energiintag, GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag, men den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd.

I djurstudier ledde perifer administrering av liraglutid till upptag i specifika regioner av hjärnan som är inblandade i aptitreglering, där liraglutid via specifik aktivering av GLP-1-receptor (GLP-1R) ökade huvudsignaler för mättnad och minskade huvudsignaler för hunger, vilket ledde till en lägre kroppsvikt.

GLP-1-receptorer uttrycks också på specifika ställen i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I musmodeller med ateroskleros förebyggde liraglutid aorta plackprogression och minskade plackinflammation. Liraglutid hade dessutom en fördelaktig effekt på plasmalipider. Liraglutid minskade inte plackstorleken av redan etablerat plack.

Farmakodynamisk effekt

Liraglutid har en effektduration på 24 timmar och förbättrar den glykemiska kontrollen genom att sänka nivåerna av fasteglukos och postprandial blodglukos för patienter med diabetes mellitus typ 2.

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är en integrerad del av behandlingen av typ 2 diabetes.

Fem dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade fas 3a kliniska studier på vuxna utfördes för att utvärdera effekterna av liraglutid på den glykemiska kontrollen (Tabell 2). Behandling med liraglutid gav kliniskt och statistiskt signifikanta förbättringar av glykosylerat hemoglobin A1c (HbA1c), fasteplasmaglukos och postprandial glukos jämfört med placebo.

I studierna ingick 3 978 patienter med typ 2-diabetes mellitus (2 501 patienter behandlades med liraglutid), 53,7% män och 46,3% kvinnor, 797 patienter (508 behandlades med liraglutid) var ≥ 65 år och 113 patienter (66 behandlades med liraglutid) var ≥ 75 år.

Ytterligare studier med liraglutid utfördes där totalt 1 901 patienter i fyra obblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier ingick (med 464, 658, 323 och 177 patienter per studie) och en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad klinisk studie för patienter med typ 2-diabetes mellitus och måttligt nedsatt njurfunktion (279 patienter) ingick.

En stor kardiovaskulär utfallsstudie (LEADER-studien) utfördes också med liraglutid hos 9 340 patienter med typ 2-diabetes mellitus och hög kardiovaskulär risk.

Glykemisk kontroll Monoterapi

Behandling med enbart liraglutid under 52 veckor resulterade i statistiskt signifikanta och långvariga minskningar av HbA1c jämfört med glimepirid 8 mg (-0,84% för 1,2 mg, -1,14% för 1,8 mg jämfört med -0,51% för jämförelseläkemedel) hos patienter som tidigare behandlats med antingen kost och motion eller enbart perorala diabetesmedel med en dos på inte mer än halva maximala dosen (tabell 2).

Kombination med perorala diabetesmedel

Behandling med liraglutid under 26 veckor i kombination med metformin, glimepirid eller metformin och rosiglitazon eller SGLT2i \pm metformin resulterade i statistiskt signifikanta och långvariga minskningar av HbA1c i jämförelse med patienter som fick placebo (tabell 2).

Tabell 2 Kliniska fas 3 prövningar med liraglutid som monoterapi (52 veckor) och i kombination med perorala diabetesmedel (26 veckor)

	N	Medelvärde för HbA _{1c} (%) vid studiestart	Medelförändring för HbA _{1c} , från studiestart (%)	Patienter (%) som uppnår HbA _{1c} < 7%	Medelvikt vid studiestart (kg)	Genomsnittlig förändring av vikt från studiestart (kg)
Monoterapi						
Liraglutid 1.2 mg	251	8.18	-0.84*	42.8 ¹ , 58.3 ³	92.1	-2.05**
Liraglutid 1.8 mg	246	8.19	-1.14**	50.9 ¹ , 62.0 ³	92.6	-2.45**
Glimepirid 8 mg/day	248	8.23	-0.51	27.8 ¹ , 30.8 ³	93.3	1.12
Tillägg till metformin (2000 mg/dag)						
Liraglutid 1.2 mg	240	8.3	-0.97 [†]	35.3 ¹ , 52.8 ²	88.5	-2.58**
Liraglutid 1.8 mg	242	8.4	-1.00 [†]	42.4 ¹ , 66.3 ²	88.0	-2.79**
Placebo	121	8.4	0.09	10.8 ¹ , 22.5 ²	91.0	-1.51
Glimepirid 4 mg/day	242	8.4	-0.98	36.3 ¹ , 56.0 ²	89.0	0.95
Tillägg till glimepirid (4 mg/dag)						
Liraglutid 1.2 mg	228	8.5	-1.08**	34.5 ¹ , 57.4 ²	80.0	0.32**
Liraglutid 1.8 mg	234	8.5	-1.13**	41.6 ¹ , 55.9 ²	83.0	-0.23**
Placebo	114	8.4	0.23	7.5 ¹ , 11.8 ²	81.9	-0.10
Rosiglitazon 4 mg/day	231	8.4	-0.44	21.9 ¹ , 36.1 ²	80.6	2.11
Tillägg till metformin (2000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg två gånger dagligen)						
Liraglutid 1.2 mg	177	8.48	-1.48	57.5 ¹	95.3	-1.02
Liraglutid 1.8 mg	178	8.56	-1.48	53.7 ¹	94.9	-2.02
Placebo	175	8.42	-0.54	28.1 ¹	98.5	0.60
Tillägg till metformin (2000 mg/dag) + glimepirid (4 mg/dag)						
Liraglutid 1.8 mg	230	8.3	-1.33*	53.1 ¹	85.8	-1.81**
Placebo	114	8.3	-0.24	15.3 ¹	85.4	-0.42
Insulin glargine ⁴	232	8.1	-1.09	45.8 ¹	85.2	1.62
Tillägg till SGLT2is ± metformin (≥1500 mg/dag)						
Liraglutid 1.8 mg	203	8.00	-1.02***	54.8***	91.0	-2.92
Placebo	100	7.96	-0.28	13.9	91.4	-2.06

"Superiority" (överlägsenhet) (p<0,01) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; *"Superiority" (överlägsenhet) (p<0,0001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; ****"Superiority" (överlägsenhet) (p<0,001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel; †"Non-inferior" (inte underlägsen) (p<0,0001) jämfört med aktivt jämförelseläkemedel

¹alla patienter; ²tidigare behandlade med enbart perorala diabetesmedel; ³tidigare diet-behandlade patienter

⁵ Liraglutid i tillägg till SGLT2i undersöktes för alla godkända doser av SGLT2i

⁴doseringen av insulin glargin var öppen och följde titreringsriktlinjerna för titrering av insulin glargin. Titrering av insulin glargin-dosen utfördes av patienten efter instruktioner från provaren:

Riktlinjer för titrering av insulin glargin

Fasteplasmaglukos (FPG) uppmätt av patienten	Ökning av insulin glargin dosen (IE)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Målvärde	Ingen justering
>5.5 och <6,7 mmol/l (>100 och <120 mg/dl)	0–2 IE ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 IE

^a Enligt individuell rekommendation från provare vid föregående besök, beroende på text om patienten har haft hypoglykemi.

Kombination med insulin

I en 104-veckors klinisk studie uppnådde 57% av patienterna med typ 2-diabetes som behandlats med insulin degludek i kombination med metformin målvärdet för HbA_{1c}, <7% DCCT. Resten av patienterna

fortsatte i en 26-veckors öppen studie med randomisering till att antingen få tillägg av liraglutid eller en enkeldos av insulin aspart (till den största måltiden). I insulin degludek + liraglutid gruppen reducerades insulindosen med 20% för att minimera risken för hypoglykemi. Tillägg av liraglutid gav en statistiskt större sänkning av HbA_{1c} (-0,73% för liraglutid jämfört med 0,40% för jämförelseläkemedel) och kroppsvikt (-3,03 kg jämfört med 0,72 kg). Frekvensen av hypoglykemiska episoder (per patientår av exponering) var statistiskt signifikant lägre vid tillägg av liraglutid jämfört med tillägg av en enkeldos insulin aspart (1,0 jämfört med 8,15; kvot: 0,13; 95% CI: 0,08–0,21).

I en 52-veckors klinisk studie gav tillägg av insulin detemir till 1,8 mg liraglutid och metformin hos patienter som inte uppnått glykemiskt mål med enbart liraglutid och metformin en minskning i HbA_{1c} från utgångsläget (baseline) med 0,54% jämfört med 0,20% i kontrollgruppen liraglutid 1,8 mg och metformin. Viktminskningen kvarstod. Det fanns en liten ökning i frekvensen av lindriga hypoglykemiska episoder (0,23 jämfört med 0,03 tillfällen per patientår).

I LEADER-studien, (se underavsnitt Kardiovaskulär utvärdering), stod 873 patienter på mixinsulin (med eller utan perorala antidiabetika) vid studiestart och åtminstone under de följande 26 veckorna. Medelvärdet för HbA_{1c} vid studiestart var 8,7% DCCT för liraglutid och placebo. I vecka 26 var den beräknade genomsnittliga förändringen av HbA_{1c} -1,4% och -0,5% för liraglutid respektive placebo, med en beräknad behandlingsskillnad på -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% CI}. Säkerhetsprofilen för liraglutid i kombination med mixinsulin var totalt sett jämförbar med den för placebo i kombination med mixinsulin (se avsnitt 4.8).

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

I en dubbelblind studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg, som tilläggsterapi till insulin och/eller perorala antidiabetika, jämfördes med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion, var liraglutid överlägset placebobehandling i att reducera HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,05% jämfört med -0,38%).

Signifikant fler patienter uppnådde HbA_{1c} < 7% DCCT med liraglutid jämfört med placebo (52,8% jämfört med 19,5%). I båda grupperna sågs en minskning av kroppsvikten: -2,4 kg med liraglutid vs. -1,09 kg med placebo. Det fanns en jämförbar risk för hypoglykemiska episoder mellan de två behandlingsgrupperna. Säkerhetsprofilen för liraglutid liknade generellt den som observerats i andra studier med liraglutid.

- **Andel patienter som fick minskad HbA_{1c}**

Behandling med enbart liraglutid gav en statistiskt signifikant större andel patienter som uppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT vid 52 veckor jämfört med patienter som behandlats med glimepirid (37,6% för 1,8 mg och 28,0% för 1,2 mg jämfört med 16,2% för jämförelseläkemedel).

Liraglutid i kombination med metformin, glimepirid, metformin och rosiglitazon eller SGLT2i ± metformin gav en statistiskt signifikant större andel patienter som uppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT vid 26 veckor jämfört med patienter som enbart behandlades med dessa läkemedel.

- **Fasteplasmaglukos (FPG)**

Behandling med enbart liraglutid och i kombination med ett eller två perorala diabetesläkemedel gav en minskning av FPG med 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Minskningen inträffade inom de första två behandlingsveckorna.

- **Postprandial glukos**

Liraglutid minskade det postprandiala glukosvärdet över alla dagens tre måltider med 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- **Betacellfunktion**

Kliniska studier av liraglutid indikerar förbättrad betacellfunktion baserat på mätningar, såsom homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-B) och förhållandet mellan proinsulin och insulin. Förbättrad första- och andrafas av insulinutsöndringen efter 52 veckors behandling med liraglutid sågs hos en undergrupp av patienter med typ 2-diabetes (n = 29).

- **Kroppsvikt**

Behandling med liraglutid i kombination med metformin, metformin och glimepirid, metformin och rosiglitazon eller SGLT2i med eller utan metformin förknippades med en bibehållen viktninskning med mellan 0,86 kg och 2,62 kg jämfört med placebo.

Större viktninskningar sågs med ökat BMI-index vid studiestart.

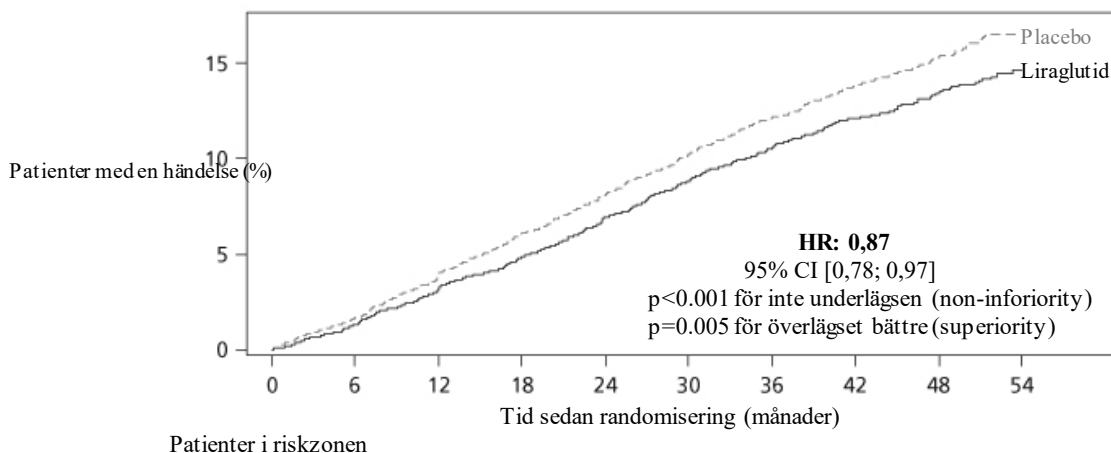
- Kardiovaskulär utvärdering

Post-hoc analys av allvarliga, mer omfattande kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) i alla fas 2 och fas 3 långtidsstudier med lång eller medellång varaktighet (26–100 veckor) inkluderande 5 607 patienter (3 651 exponerade för liraglutid), visade ingen ökad kardiovaskulär risk (incidenstal på 0,75 (95% CI 0,35; 1,63)).

LEADER-studien (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) var en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie. 9 340 patienter randomiserades till antingen liraglutid (4 668) eller placebo (4 672), båda som tillägg till standardbehandling för HbA_{1c} och kardiovaskulära (CV) riskfaktorer. Primärt utfall eller vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 99,7% respektive 99,6% av deltagarna som randomiserats till liraglutid och placebo. Observationerna pågick i minst 3,5 år och upp till 5 år som längst. Studiepopulationen innefattade patienter ≥65 år (n=4 329) och ≥75 år (n=836) och patienter med lätt (n=3 907), måttlig (n=1 934) eller svår (n=224) nedsättning av njurfunktionen. Genomsnittsåldern var 64 år och genomsnittligt BMI var 32,5 kg/m². Genomsnittlig tid med diabetes var 12,8 år.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Liraglutid var överlägset bättre på att förebygga MACE jämfört med placebo (bild 1). Beräknad hazardkvot var genomgående under 1 för alla 3 MACE-komponenter.

Liraglutid minskade också signifikant risken för utökad MACE (primär MACE, instabil angina pectoris som kräver sjukhusvård, koronar revaskularisering, eller hjärtsvikt som kräver sjukhusvård) och andra sekundära utfallsmått (bild 2).

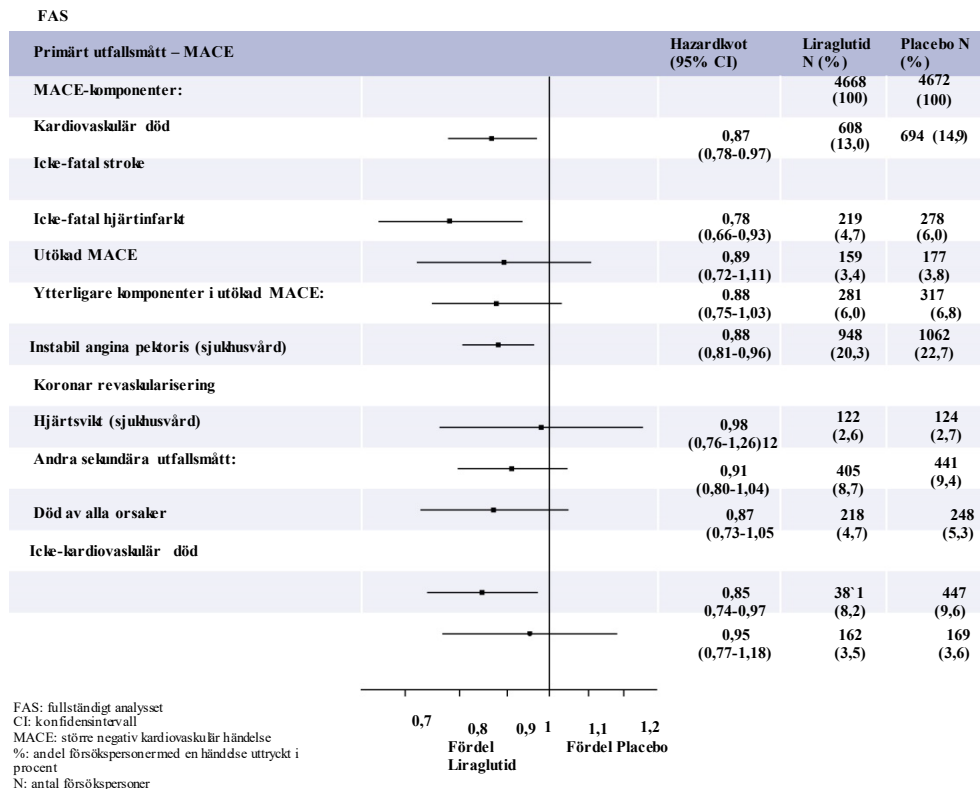


Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutid	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: fullständigt analyserat.

Bild 1: Kaplan Meier-kurva för tid till första MACE – FAS population

Bild 2: Forest-diagram över analys av typer av individuella kardiovaskulära händelser – population med fullständigt analysset (FAS)



En signifikant och bestående sänkning av HbA_{1c} från studiestart till månad 36 observerades med liraglutid jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling (-1,16% jämfört med -0,77%; beräknad behandlingsskillnad [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Behovet av intensifiering av insulinbehandling minskade med 48% med liraglutid jämfört med placebo hos insulin-naiva patienter vid studiestart (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Blodtryck och hjärtfrekvens

Under fas 3a-studierna, minskade liraglutid det systoliska blodtrycket med i genomsnitt 2,3 till 6,7 mmHg från studiestart och jämfört med aktiv kontroll var minskningen 1,9 till 4,5 mmHg.

En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen från studiestart med 2 till 3 slag per minut observerades med liraglutid i långtidsstudier inklusive LEADER. Den ökade hjärtfrekvensen befanns inte ha någon långsiktig klinisk betydelse för risken för kardiovaskulära händelser i LEADER-studien.

- Mikrovaskulär utvärdering

I LEADER-studien omfattade mikrovaskulära händelser nefropati och retinopati. Analys av tid till första mikrovaskulära händelse för liraglutid jämfört med placebo hade en hazardkvot (HR) på 0,84 [0,73; 0,97]. HR för liraglutid jämfört med placebo var 0,78 [0,67; 0,92] för tid till första händelse av nefropati och 1,15 [0,87; 1,52] för tid till första händelse av retinopati.

- Immunogenicitet

Läkemedel som innehåller proteiner eller peptider har potentiellt immunogena egenskaper och därmed kan patienter utveckla antikroppar mot liraglutid efter behandling med liraglutid. I genomsnitt utvecklade 8,6% av patienterna antikroppar. Bildandet av antikroppar har inte förknippats med försämrade effekt av liraglutid.

Pediatrik population

I en dubbelblind studie jämförande effekten och säkerheten för liraglutid 1,8 mg mot placebo som tillägg till metformin ± insulin i ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes var liraglutid bättre än placebobehandling med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,06, [-1,65, 0,46]). Behandlingsskillnaden för HbA_{1c} var 1,3% DCCT efter ytterligare 26 veckor i en öppen förlängningsstudie, vilket bekräftar den bibehållna glykemiska kontrollen med liraglutid. Effekt- och säkerhetsprofilen för liraglutid var jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen behandlade med liraglutid. Baserat på adekvat glykemisk kontroll eller tolerabilitet behöll 30% av försökspersonerna en dos på 0,6 mg, 17% ökade till en dos på 1,2 mg och 53% ökade till en dos på 1,8 mg.

Övriga kliniska data

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid (1,2 mg och 1,8 mg) jämfördes med sitagliptin (en DPP-4 hämmare, 100 mg) på patienter otillräckligt kontrollerade med metforminbehandling (medel-HbA_{1c} 8,5% DCCT) var behandling med liraglutid i båda doserna statistiskt sett bättre än behandling med sitagliptin med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,24%, -1,50% jämfört med -0,90%, p<0,0001). Patienter behandlade med liraglutid hade en signifikant viktminskning jämfört med patienter på sitagliptin (-2,9 kg och -3,4 kg jämfört med -1,0 kg, p<0,0001). En större andel patienter på liraglutid upplevde övergående illamående jämfört med patienter på sitagliptin (20,8% och 27,1% för liraglutid jämfört med 4,6% för sitagliptin). Minskningen i HbA_{1c} och den bättre effekten med liraglutid (1,2 mg och 1,8 mg) jämfört med sitagliptin efter 26 veckors behandling kvarstod även efter 52 veckors behandling (-1,29% och -1,51% jämfört med -0,88%, p<0,0001). Omställning av patienter från sitagliptin till liraglutid efter 52 veckors behandling resulterade i ytterligare och statistiskt signifikant minskning i HbA_{1c} (-0,24% och -0,45%, 95% CI: -0,41 till -0,07 och -0,67 till -0,23) vid vecka 78, dock utan någon formell kontrollgrupp.

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg en gång dagligen jämfördes med exenatid 10 mikrogram två gånger dagligen på patienter otillräckligt kontrollerade med metformin- och/eller sulfonureidbehandling (medel-HbA_{1c} 8,3% DCCT) var liraglutid statistiskt sett bättre än behandling med exenatid med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckor (-1,12% jämfört med -0,79%; uppskattad

skillnad i behandling: -0,33; 95% CI: -0,47 till -0,18). Signifikant fler patienter på liraglutid uppnådde $HbA_{1c} < 7\%$ DCCT jämfört med exenatid (54,2% jämfört med 43,4%, $p=0,0015$). Båda behandlingarna gav en genomsnittlig viktminskning på cirka 3 kg. Omställning av patienter från exenatid till liraglutid efter 26 veckors behandling resulterade i ytterligare och statistiskt signifikant minskning i HbA_{1c} (-0,32%; 95% CI -0,41 till -0,24) vid vecka 40, dock utan någon formell kontrollgrupp. Under de 26 veckorna inträffade det 12 allvarliga biverkningar bland de 235 patienter (5,1%) som använde liraglutid och 6 allvarliga biverkningar bland de 232 patienter (2,6%) som använde exenatid. Biverkningarna visade inte på något konsekvent mönster med hänsyn till organsystem.

I en öppen studie där effekt och säkerhet av liraglutid 1,8 mg jämfördes med lixisenatid 20 mikrogram på 404 patienter otillräckligt kontrollerade med metforminbehandling (medel- HbA_{1c} 8,4% DCCT) var liraglutid bättre än lixisenatid med avseende på minskning av HbA_{1c} efter 26 veckors behandling (-1,83% jämfört med -1,21%, $p < 0,0001$). Signifikant fler patienter på liraglutid uppnådde $HbA_{1c} < 7\%$ DCCT jämfört med lixisenatid (74,2% jämfört med 45,5%, $p < 0,0001$), samt målvärdet för $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ DCCT (54,6% jämfört med 26,2%, $p < 0,0001$). Viktminskning observerades i båda behandlingsarmarna (-4,3 kg med liraglutid och -3,7 kg med lixisenatid). Gastrointestinala biverkningar rapporterades mer frekvent vid liraglutidbehandling (43,6% jämfört med 37,1%).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Liraglutid absorberas långsamt efter subkutan administrering. Maximal koncentration uppnås 8–12 timmar efter administrering. Maximal koncentration uppskattades till 9,4 nmol/l (genomsnittlig kroppsvikt cirka 73 kg) efter en subkutan engångsdos av liraglutid om 0,6 mg. Vid dosen 1,8 mg liraglutid var den genomsnittliga steady state-koncentrationen av liraglutid ($AUC_{\tau/24}$) cirka 34 nmol/l (genomsnittlig kroppsvikt cirka 76 kg). Liraglutidexponeringen minskar med ökande kroppsvikt. Liraglutidexponeringen ökade proportionellt med dosen. Den inomindividuelle variationskoefficienten för AUC-värdet för liraglutid var 11% efter administrering av en engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten för liraglutid efter subkutan administrering är cirka 55%.

Distribution

Skenbar distributionsvolym efter subkutan administrering är 11–17 l. Den genomsnittliga distributionsvolymen efter intravenös administrering av liraglutid är 0,07 l/kg. Liraglutid binder i stor utsträckning till plasmaproteiner (>98%).

Metabolism

Under 24 timmar efter administrering av en engångsdos radioaktivt märkt [3H]-liraglutid till friska försökspersoner var intakt liraglutid huvudkomponenten i plasma. Två plasmametaboliter i mindre mängd påvisades ($\leq 9\%$ och $\leq 5\%$ av total radioaktivitetsexponering i plasma). Liraglutid metaboliseras på liknande sätt som stora proteiner och inget specifikt organ har identifierats som huvudsaklig elimineringsväg.

Eliminering

Efter en [3H]-liraglutiddos påvisades ingen intakt liraglutid i urin eller feces. Endast en liten del av den administrerade radioaktiviteten utsöndrades som liraglutidrelaterade metaboliter i urin och feces (6% respektive 5%). Radioaktiviteten i urin respektive feces utsöndrades i huvudsak under de första 6–8 dagarna och motsvarade tre metaboliter i mindre mängd. Genomsnittlig clearance efter subkutan administrering av en engångsdos liraglutid är cirka 1,2 l/timme med en halveringstid för eliminering på cirka 13 timmar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en farmakokinetisk studie av friska försökspersoner och en populationsfarmakokinetisk analys av data från patienter (18–80 år).

Kön

Kön hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av data från manliga och kvinnliga patienter och en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner.

Etniskt ursprung

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för liraglutid baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys med försökspersoner från grupperingarna vit, svart, asiatisk och latinamerikansk.

Obesitas

Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att BMI inte har någon signifikant effekt på farmakokinetiken för liraglutid.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för liraglutid utvärderades för patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion i en studie med engångsdoser. Liraglutidexponeringen minskades med 13–23% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska försökspersoner.

Exponeringen var signifikant lägre (44%) hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass >9).

Nedsatt njurfunktion

Liraglutidexponeringen minskades hos patienter med nedsatt njurfunktion i jämförelse med personer med normal njurfunktion. Liraglutidexponeringen minskade med 33%, 14%, 27% och 26% hos patienter med lindrigt (kreatininclearance, CrCl 50–80 ml/min), måttligt (CrCl 30–50 ml/min), svårt (CrCl <30 ml/min) nedsatt njurfunktion respektive vid terminal njursvikt som kräver dialys.

I en 26-veckors klinisk studie hade på liknande sätt patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–59 ml/min, se avsnitt 5.1) 26% lägre liraglutidexponering vid jämförelse med en separat studie inkluderande patienter med typ 2-diabetes med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Farmakokinetiska egenskaper utvärderades i kliniska studier på den pediatrika populationen med typ 2-diabetes i åldern 10 år och äldre. Liraglutidexponeringen hos ungdomar och barn var jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Icke-letala tumörer i sköldkörteln C-celler påträffades vid 2-års karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Hos råttor sågs ingen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Sådana tumörer påträffades inte hos apor som behandlades under 20 månader. Förekomsten hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Sannolikt är relevansen för människa låg, men kan inte helt uteslutas. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer har påträffats.

Djurstudier indikerade inga direkt skadliga effekter på fertiliteten men vid de högsta doserna ökade antalet förekomster av tidig embryodöd. Behandling med liraglutid under mellersta delen av dräktigheten resulterade i minskad vikt för modern och minskad tillväxt för fostret med obestämda effekter på revbenen hos råttor och missbildningar i skelettet hos kaniner. Den neonatala tillväxten var reducerad hos råttor under den tid de exponerades för liraglutid och kvarstod efter avväjningsperioden vid de högsta doserna. Det är okänt om den reducerade tillväxten hos ungarna orsakades av minskat diande på grund av en direkt GLP-1-effekt eller av reducerad mjölkproduktion på grund av minskat kaloriintag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Propylenglykol (E1520)
Fenol
Saltsyra koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Substanser som tillsätts Diavic kan orsaka nedbrytning av liraglutid. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter påbörjad användning: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvaras ej intill kylskåpets frysack.

Efter påbörjad användning: Förvaras vid högst 30°C eller i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Diavic levereras som en kolv med propp av bromobutylgummi och färglös cylinderampull av typ I glas, monterad i penninjektor, med ljusblå kroppsenhet med ljusblå knapp och gul dossatsknapp med grått lock.

Varje penna innehåller 3 ml lösning, vilket ger 30 doser på 0,6 mg, 15 doser på 1,2 mg eller 10 doser på 1,8 mg.

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 5, eller multipack innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Diavic får endast användas om injektionsvätskan är klar och färglös eller nästan färglös.

Diavic som varit fryst får ej användas.

Diavic kan administreras med nålar upp till en längd på 8 mm och så tunna som 32G. Pennan är utformad för att användas med engångsnålar.

Injektionsnålar medföljer inte.

Patienten ska instrueras att kassera injektionsnålen efter varje injektion enligt lokala föreskrifter och förvara injektionspennan utan fastsatt injektionsnål. På så sätt minimeras risken för kontaminering, infektioner och läckage. Det säkerställer även att dosen blir korrekt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

FI: 41986
SE: Mtnr 64288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16/10/2024