

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Victoza 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 6 mg liraglutide*. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide in 3 ml.

* humaan glucagon-achtig peptide-1 (GLP-1)-analoog, geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze, isotone oplossing; pH=8,15.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Victoza is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op glykemische controle en cardiovasculaire events, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ter verbetering van de gastro-intestinale verdraagbaarheid is de startdosering 0,6 mg liraglutide per dag. Na ten minste één week moet de dosering worden verhoogd naar 1,2 mg. Enkele patiënten hebben naar verwachting baat bij een verhoging van de dosering van 1,2 mg naar 1,8 mg en op basis van klinische respons kan de dosering, na ten minste één week, worden verhoogd naar 1,8 mg om de glykemische controle verder te verbeteren. Doseringen hoger dan 1,8 mg per dag worden niet aanbevolen.

Als Victoza wordt toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat of insuline, moet een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4). Combinatietherapie met sulfonylureumderivaat is alleen toepasbaar bij volwassen patiënten.

Zelfcontrole van bloedglucosewaarden is niet nodig om de dosering van Victoza aan te passen. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met Victoza is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen.

Specifieke doelgroepen

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met *End stage*-nierziekte (ESRD) en Victoza wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Victoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 10 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Victoza mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Victoza wordt eenmaal daags toegediend op een willekeurig tijdstip, onafhankelijk van de maaltijden, en kan subcutaan in de buik, de dij of de bovenarm worden geïnjecteerd. De injectieplaats en het injectietijdstip kunnen zonder aanpassing van de dosis worden gewijzigd. Victoza moet echter bij voorkeur elke dag rond hetzelfde tijdstip worden geïnjecteerd, wanneer het meest geschikte tijdstip is gekozen. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld om de kans op amyloïdafzettingen op de injectieplaats te verminderen (zie rubriek 4.8). Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Liraglutide mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Liraglutide is geen vervanger voor insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA) klasse IV en liraglutide wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met IBD (Inflammatory Bowel Disease) en diabetische gastroparese. Het gebruik van liraglutide wordt niet aanbevolen voor deze patiënten omdat het in verband gebracht is met gastro-intestinale bijwerkingen van voorbijgaande aard waaronder misselijkheid, braken en diarree.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als er een vermoeden van pancreatitis is, moet het gebruik van liraglutide worden gestaakt; als acute pancreatitis bevestigd is, moet niet opnieuw met liraglutide worden begonnen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Schildklieraandoening

Schildklierbijwerkingen, zoals struma, werden gemeld in klinische studies en in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklieraandoeningen. Liraglutide moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Hypoglykemie

Patiënten die liraglutide krijgen in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door een verlaging van de dosering van het sulfonylureumderivaat of insuline.

Dehydratie

Klachten en verschijnselen van dehydratie, inclusief nierinsufficiëntie en acuut nierfalen, werden gemeld bij patiënten die behandeld zijn met liraglutide. Patiënten die behandeld worden met liraglutide moeten geïnformeerd worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en moeten voorzorgsmaatregelen nemen om een vochttekort te voorkomen.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Liraglutide heeft *in vitro* een zeer laag potentieel getoond voor betrokkenheid bij farmacokinetische interacties met andere werkzame stoffen gerelateerd aan cytochroom P450 en plasmaproteïnebinding.

Het licht vertragende effect van liraglutide op de maaglediging kan de absorptie van oraal tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Interactiestudies hebben geen klinisch relevante absorptievertraging getoond en daarom is dosisaanpassing niet vereist. Enkele patiënten die met liraglutide werden behandeld, meldden ten minste één episode van ernstige diarree. Diarree kan de absorptie van oraal tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen beïnvloeden.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Er is geen interactiestudie uitgevoerd. Een klinisch relevante interactie met werkzame stoffen met een lage oplosbaarheid of smalle therapeutische index, zoals warfarine, kan niet worden uitgesloten. Bij het instellen van de behandeling met liraglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio) aanbevolen.

Paracetamol

Liraglutide veranderde de blootstelling aan paracetamol niet na een enkelvoudige dosis van 1.000 mg. De C_{max} van paracetamol daalde met 31% en de mediaanwaarde van de t_{max} werd vertraagd met maximaal 15 minuten. Er is geen dosisaanpassing voor gebruik van paracetamol vereist.

Atorvastatine

Liraglutide veranderde de blootstelling aan atorvastatine niet in een klinisch relevante mate na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine 40 mg. Er is daarom geen dosisaanpassing voor atorvastatine vereist wanneer dit samen met liraglutide wordt gegeven. De C_{max} van atorvastatine daalde met 38% en de mediaanwaarde van de t_{max} werd met liraglutide van 1 uur tot 3 uur vertraagd.

Griseofulvine

Liraglutide veranderde de blootstelling aan griseofulvine niet na toediening van een enkelvoudige dosis griseofulvine 500 mg. De C_{max} van griseofulvine steeg met 37% terwijl de mediaanwaarde van de t_{max} ongewijzigd bleef. Er is geen dosisaanpassing vereist voor griseofulvine en andere verbindingen met een lage oplosbaarheid en een hoge permeabiliteit.

Digoxine

De toediening van een enkelvoudige dosis digoxine 1 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van digoxine met 16%; de C_{max} daalde met 31%. De mediaanwaarde van de t_{max} van digoxine werd vertraagd van 1 uur tot 1,5 uur. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor digoxine.

Lisinopril

De toediening van een enkelvoudige dosis lisinopril 20 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van lisinopril met 15%; de C_{max} daalde met 27%. De mediaanwaarde van de t_{max} van lisinopril werd van 6 uur tot 8 uur vertraagd met liraglutide. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor lisinopril.

Orale anticonceptiva

Liraglutide verlaagde de C_{max} van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 12% en 13% na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum. De t_{max} werd met liraglutide met 1,5 uur vertraagd voor beide verbindingen. Er was geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan ethinylestradiol of levonorgestrel. De anticonceptieve werking wordt daarom naar verwachting niet beïnvloed bij gelijktijdig gebruik van liraglutide.

Insuline

Er werden geen farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen tussen liraglutide en insuline detemir bij een toediening van een enkele dosering insuline detemir van 0,5 E/kg met liraglutide 1,8 mg in een steady-state-situatie bij patiënten met diabetes type 2.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van liraglutide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Liraglutide dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in plaats daarvan wordt het gebruik van insuline aanbevolen. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, moet de behandeling met Victoza worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of liraglutide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit onderzoek bij dieren is gebleken dat de overgang van liraglutide en metabolieten met een nauwe structurele verwantschap in de melk laag is. Niet-klinisch onderzoek heeft een aan de behandeling gerelateerde vermindering van de neonatale groei van zogende jonge ratten aangetoond (zie rubriek 5.3). Wegens gebrek aan ervaring mag Victoza niet worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Afgezien van een lichte afname in het aantal levensvatbare innestelingen, zijn in dierstudies geen aanwijzingen gebleken voor schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Victoza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd voorzorgen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines, in het bijzonder wanneer Victoza wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In vijf grote klinische fase 3a-langetermijnstudies zijn meer dan 2.500 volwassen patiënten behandeld met alleen Victoza of met Victoza in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat (met of zonder metformine) of metformine plus rosiglitazon.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek waren aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid en diarree kwamen zeer vaak voor, terwijl braken, obstipatie, abdominale pijn en dyspepsie vaak voorkwamen. Bij het begin van de behandeling kunnen deze gastro-intestinale bijwerkingen frequenter voorkomen. Bij voortzetting van de behandeling nemen deze bijwerkingen gewoonlijk binnen enkele dagen of weken af. Hoofdpijn en rinofaryngitis kwamen ook vaak voor. Daarnaast kwam hypoglykemie vaak voor, en zeer vaak als liraglutide wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat. Ernstige hypoglykemie is voornamelijk waargenomen bij de combinatie met een sulfonylureumderivaat.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens gecontroleerde fase 3a-langetermijnstudies, de LEADER-studie (een langetermijn cardiovasculaire uitkomstenstudie) en uit spontane meldingen (na het in de handel brengen).

Frequenties voor alle bijwerkingen zijn berekend op basis van hun incidentie in klinische fase 3a-studies.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$,

< 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen uit gecontroleerde fase 3a-langetermijnstudies, de langetermijn cardiovasculaire uitkomstenstudie (LEADER) en spontane meldingen (na het in de handel brengen)

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Rinofaryngitis Bronchitis				
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie Anorexie Eetlustafname	Dehydratie			
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Dysgeusie			
Hartaandoeningen		Verhoogde hartslag				
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Dyspepsie Pijn in de bovenbuik Obstipatie Gastritis Flatulentie Abdominale distensie Gastro-oesofageale refluxziekte Abdominale klachten Kiespijn	Vertraagde maaglediging	Darm-obstructie	Pancreatitis (inclusief necrotiserende pancreatitis)	
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiase Cholecystitis			
Huid- en Onderhuidaandoeningen		Rash	Urticaria Pruritus			huidamyloidose
Nier- en urinewegaandoeningen			Nier-insufficiëntie Acuut nierfalen			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Moehaid Reacties op de injectieplaats	Malaise			
Onderzoeken		Verhoogde lipase* Verhoogde amylase*				

* Uit gecontroleerde fase 3b- en 4-klinische studies alleen wanneer deze werden gemeten.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

In een klinische studie met liraglutide als monotherapie werd hypoglykemie minder gemeld bij liraglutide dan bij patiënten die werden behandeld met de actieve comparator (glimepiride). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren maagdarmselstoelstoelandoeningen, infecties en parasitaire aandoeningen.

Hypoglykemie

De meeste episoden van bevestigde hypoglykemie tijdens klinische studies waren mild. Er werden geen episoden van ernstige hypoglykemie waargenomen in het onderzoek waarin liraglutide werd gebruikt als monotherapie. Ernstige hypoglykemie kan soms voorkomen en is voornamelijk waargenomen als liraglutide wordt gecombineerd met een sulfonylureumderivaat (0,02 gevallen/patiëntjaar). Er werden zeer weinig episoden van hypoglykemie (0,001 gevallen/patiëntjaar) waargenomen bij de toediening van liraglutide in combinatie met andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen dan sulfonylureumderivaten. Het risico op hypoglykemie is laag bij gecombineerd gebruik van basale insuline en liraglutide (1,0 gevallen per patiëntjaar, zie rubriek 5.1). In de LEADER-studie werden episoden van ernstige hypoglykemie minder frequent gemeld bij liraglutide versus placebo (1,0 vs. 1,5 gevallen per 100 patiëntjaren; geschatte incidentieratio 0,69 [0,51 tot 0,93]) (zie rubriek 5.1). Voor patiënten die werden behandeld met mix-insuline bij de start van de studie en ten minste gedurende de volgende 26 weken was de frequentie van ernstige hypoglykemie, voor zowel liraglutide als placebo, 2,2 gevallen per 100 patiëntjaren.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Wanneer liraglutide werd gecombineerd met metformine, maakte 20,7% van de patiënten melding van ten minste één episode van misselijkheid en maakte 12,6% van de patiënten melding van ten minste één episode van diarree. Wanneer liraglutide werd gecombineerd met een sulfonylureumderivaat, maakte 9,1% van de patiënten melding van ten minste één episode van misselijkheid en maakte 7,9% van de patiënten melding van ten minste één episode van diarree. De meeste episoden waren mild tot matig van aard en traden dosisafhankelijk op. Bij voortzetting van de behandeling namen bij de meeste patiënten die in eerste instantie last hadden van misselijkheid, de frequentie en ernst hiervan af.

Patiënten ouder dan 70 jaar ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Patiënten met lichte en matig ernstige nierinsufficiëntie (respectievelijke creatinineklaring 60-90 ml/min en 30-59 ml/min) ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Cholelithiase en Cholecystitis

Tijdens de gecontroleerde fase 3a-langetermijnstudies met liraglutide zijn enkele gevallen van cholelithiase (0,4%) en cholecystitis (0,1%) gemeld. In de LEADER-studie was de frequentie van cholelithiase en cholecystitis respectievelijk 1,5 % en 1,1% voor liraglutide en 1,1% en 0,7% voor placebo (zie rubriek 5.1).

Huidamyloidose

Huidamyloidose kan optreden op de injectieplaats (zie rubriek 4.2).

Terugtrekking uit de studies

De incidentie van terugtrekking uit de gecontroleerde langetermijnstudies (26 weken of langer) als gevolg van bijwerkingen was 7,8% voor patiënten behandeld met liraglutide en 3,4% voor patiënten behandeld met de comparator. De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met liraglutide die leidden tot terugtrekking uit de studies waren misselijkheid (2,8% van de patiënten) en braken (1,5%).

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats zijn gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten die Victoza kregen in gecontroleerde langetermijnstudies (26 weken of langer). Deze reacties waren doorgaans mild van aard.

Pancreatitis

Tijdens de gecontroleerde fase 3a-langetermijnstudies met Victoza zijn enkele gevallen van acute pancreatitis (< 0,2%) gemeld. Pancreatitis is ook gemeld na het in de handel brengen. In de LEADER-studie was de frequentie van, door beoordeling bevestigde, acute pancreatitis 0,4% voor liraglutide en 0,5% voor placebo (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Allergische reacties

Allergische reacties, waaronder urticaria, rash en pruritus zijn gemeld na het in de handel brengen van Victoza.

Een aantal gevallen van anafylactische reacties met bijkomende symptomen zoals hypotensie, palpitaties, dyspneu en oedeem zijn gemeld na het in de handel brengen van Victoza. Enkele gevallen (0,05%) van angio-oedeem zijn gemeld gedurende alle klinische langetermijnstudies met Victoza.

Pediatrie patiënten

In het algemeen was de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij adolescenten en bij kinderen van 10 jaar en ouder vergelijkbaar met wat is waargenomen bij de volwassen patiënten. Het aantal bevestigde hypoglykemische episodes was hoger bij liraglutide (0,58 voorvallen/patiëntjaar) vergeleken met placebo (0,29 voorvallen/patiëntjaar). Bij patiënten behandeld met insuline voorafgaand aan een bevestigde hypoglykemische episode was het aantal hoger bij liraglutide (1,82 voorvallen/patiëntjaar) vergeleken met placebo (0,91 voorvallen/patiëntjaar). Er traden geen ernstige hypoglykemische episodes op in de met liraglutide behandelde groep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies en na het in de handel brengen zijn overdoseringen gemeld van maximaal 40 maal (72 mg) de aanbevolen onderhoudsdosering. Meldingen betroffen ernstige misselijkheid, braken, diarree en ernstige hypoglykemie.

In geval van een overdosis moet de aangewezen ondersteunende behandeling worden gestart afhankelijk van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. De patiënt moet worden geobserveerd op klinische verschijnselen van dehydratie en de bloedglucose moet worden gemonitord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1-agonisten (GLP-1-agonisten). ATC-code: A10BJ02

Werkingsmechanisme

Liraglutide is een GLP-1-analoog met 97% sequentiehomologie met humaan GLP-1 dat zich bindt aan de GLP-1-receptor en deze activeert. De GLP-1-receptor (GLP-1R) is het doel voor van nature aanwezig GLP-1, een endogeen incretinehormoon dat de glucoseafhankelijke insulinesecretie uit de bètacellen van de pancreas potentieert. Anders dan het van nature aanwezig GLP-1 heeft liraglutide een farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel bij mensen dat geschikt is voor eenmaaldaagse

toediening. Na subcutane toediening is de verlengde werking gebaseerd op drie mechanismen: zelfassociatie, wat resulteert in trage absorptie; binding aan albumine en hogere enzymatische stabiliteit ten opzichte van dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)- en neutrale endopeptidase-enzymen (NEP), wat resulteert in een lange plasmahalfwaardetijd.

De werking van liraglutide wordt mogelijk gemaakt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren, wat leidt tot een verhoging van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Liraglutide stimuleert de insulinesecretie op een glucoseafhankelijke manier. Tegelijkertijd verlaagt liraglutide een ongewenst hoge glucagonsecretie, eveneens op een glucoseafhankelijke manier. Bij hoge bloedglucoseconcentraties wordt zo de insulinesecretie gestimuleerd en de glucagonsecretie geremd. Omgekeerd vermindert liraglutide tijdens hypoglykemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het mechanisme voor het verlagen van de bloedglucoseconcentratie zorgt ook voor een lichte vertraging van de maaglediging. Liraglutide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa via mechanismen die betrekking hebben op een verminderd hongergevoel en een verlaagde energie-inname, GLP-1 is een fysiologische regulator van de eetlust en voedselinname maar het exacte werkingsmechanisme is niet volledig duidelijk.

In dierstudies leidde de perifere toediening van liraglutide tot opname in specifieke delen van de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van de eetlust, waar liraglutide de belangrijkste verzadigingssignalen verhoogde en de belangrijkste hongersignalen verminderde via specifieke activatie van de GLP-1-receptor (GLP-1R) hetgeen leidt tot een lager lichaamsgewicht.

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking op specifieke locaties in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. In muismodellen voor atherosclerose voorkwam liraglutide progressie van aortaplaque en verminderde ontsteking in de plaque. Daarbij had liraglutide een gunstig effect op plasmalipides. Liraglutide verminderde niet de grootte van reeds vastgestelde plaques.

Farmacodynamische effecten

Liraglutide heeft een werkingsduur van 24 uur en verbetert de glykemische controle door middel van verlaging van de nuchtere en postprandiale bloedglucoseconcentraties bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zowel verbetering van glykemische controle als reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes mellitus type 2.

Er zijn vijf dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase 3a-studies bij volwassenen uitgevoerd om de effecten van liraglutide op de glykemische controle te evalueren (tabel 2). Behandeling met liraglutide zorgde voor klinisch en statistisch significante verbeteringen in het geglycosyleerde hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}), nuchtere plasmaglucoconcentraties en postprandiale glucoseconcentraties vergeleken met placebo.

Deze studies omvatten 3.978 patiënten met diabetes mellitus type 2 (2.501 patiënten behandeld met liraglutide), 53,7% mannen en 46,3% vrouwen, 797 patiënten (508 behandeld met liraglutide) waren ≥ 65 jaar en 113 patiënten (66 behandeld met liraglutide) waren ≥ 75 jaar.

Aanvullende studies met liraglutide zijn uitgevoerd bij 1.901 patiënten in vier ongeblindeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (met 464, 658, 323 en 177 patiënten per studie) en een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en matig ernstige nierinsufficiëntie (279 patiënten).

Een grote cardiovasculaire uitkomstenstudie (de LEADER-studie) is uitgevoerd met liraglutide bij 9.340 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een hoog cardiovasculair risico.

- Glykemische controle

Monotherapie

Liraglutide monotherapie gedurende 52 weken resulteerde in statistisch significante en duurzame verlaging van het HbA_{1c} in vergelijking met glimepiride 8 mg (-0,84% voor 1,2 mg, -1,14% voor 1,8 mg vs -0,51% voor de comparator) bij patiënten die eerder behandeld werden met dieet en lichaamsbeweging of met OAD monotherapie waarbij niet meer dan de helft van de maximale dosering werd gebruikt (tabel 2).

Combinatie met orale antidiabetica

Liraglutide resulteerde in combinatiebehandeling met metformine, glimepiride of metformine en rosiglitazon of SGLT2-remmer ± metformine gedurende 26 weken in statistisch significante en duurzame verlagingen van het HbA_{1c} in vergelijking met patiënten die een placebo kregen (tabel 2).

Tabel 2 Klinische fase 3-studies met liraglutide als monotherapie (52 weken) en in combinatie met orale antidiabetica (26 weken)

	N	Gemiddelde HbA _{1c} uitgangswaarde (%)	Gemiddelde HbA _{1c} verandering t.o.v. uitgangswaarde (%)	Patiënten die een HbA _{1c} bereikten < 7%	Gemiddeld gewicht uitgangswaarde (kg)	Gemiddelde gewichtsverandering t.o.v. uitgangswaarde (kg)
<i>Monotherapie</i>						
Liraglutide 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutide 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepiride 8 mg/dag	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
<i>Als aanvullende behandeling op metformine (2.000 mg/dag)</i>						
Liraglutide 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutide 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
Glimepiride 4 mg/dag	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
<i>Als aanvullende behandeling op glimepiride (4 mg/dag)</i>						
Liraglutide 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutide 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/dag	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
<i>Als aanvullende behandeling op metformine (2.000 mg/dag) + rosiglitazon (4 mg/2x per dag)</i>						
Liraglutide 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutide 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
<i>Als aanvullende behandeling op metformine (2.000 mg/dag) + glimepiride (4 mg/dag)</i>						
Liraglutide 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

	N	Gemiddelde HbA _{1c} uitgangswaarde (%)	Gemiddelde HbA _{1c} verandering t.o.v. uitgangswaarde (%)	Patiënten die een HbA _{1c} bereikten < 7%	Gemiddeld gewicht uitgangswaarde (kg)	Gemiddelde gewichtsverandering t.o.v. uitgangswaarde (kg)
Insuline glargine ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Als aanvullende behandeling op SGLT2-remmer⁵ ± metformine (≥ 1.500 mg/dag)						
Liraglutide 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

*Superioriteit (p < 0,01) vs actieve comparator; **Superioriteit (p < 0,0001) vs actieve comparator;

***Superioriteit (p < 0,001) vs actieve comparator, ¹Non-inferioriteit (p < 0,0001) vs actieve comparator

¹Alle patiënten; ²Voorheen OAD monotherapie; ³Voorheen met dieet behandelde patiënten

⁵Victoza toevoeging aan SGLT2-remmer werd onderzocht met alle goedgekeurde doseringen van SGLT2-remmer

⁴De dosering van insuline glargine was open-label en werd toegepast volgens de titratierichtlijn voor insuline glargine. Titratie van de dosering insuline glargine werd uitgevoerd door de patiënt na instructie door de onderzoeker:

Titratierichtlijn voor insuline glargine

Zelfgemeten nuchtere plasmagluucose	Toename van insuline glargine dosis (IE)
≤ 5,5 mmol/l (≤ 100 mg/dl) streefwaarde	Geen aanpassing
> 5,5 en < 6,7 mmol/l (> 100 en < 120 mg/dl)	0-2 IE ^a
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 IE

^a Volgens de geïndividualiseerde aanbeveling van de onderzoeker bij het voorgaande bezoek, bijvoorbeeld afhankelijk van of de patiënt hypoglykemie had.

Combinatie met insuline

In een 104 weken durende klinische studie bereikte 57% van de patiënten met diabetes type 2, behandeld met insuline degludec in combinatie met metformine, een streefwaarde HbA_{1c} < 7%. De overige patiënten zetten de behandeling voort in een 26 weken durende open-labelstudie en werden gerandomiseerd naar toevoeging van liraglutide of een enkele dosis insuline aspart (bij de hoofdmaaltijd). In de insuline degludec + liraglutide-arm werd de insulinedosis met 20% verlaagd om het risico op hypoglykemie te minimaliseren. Toevoeging van liraglutide resulteerde in een statistisch significant sterkere daling van HbA_{1c} (-0,73% voor liraglutide versus -0,40% voor de comparator) en lichaamsgewicht (-3,03 versus 0,72 kg). Het aantal hypoglykemische episoden (per patiëntjaar van blootstelling) was statistisch significant lager wanneer liraglutide werd toegevoegd in vergelijking tot de toevoeging van een enkele dosis insuline aspart (1,0 versus 8,15; verhouding: 0,13; 95% BI: 0,08 tot 0,21).

In een klinische studie van 52 weken resulteerde de toevoeging van insuline detemir aan 1,8 mg liraglutide en metformine bij patiënten die glykemische doelstellingen niet haalden met alleen liraglutide en metformine in een HbA_{1c}-daling ten opzichte van de uitgangswaarde van 0,54% in vergelijking met 0,20% in de 1,8 mg liraglutide en metformine controlegroep. Gewichtsverlies bleef gehandhaafd. Er was een lichte toename in het aantal onbelangrijke hypoglykemische episoden (0,23 versus 0,03 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In de LEADER-studie (zie subrubriek Cardiovasculaire evaluatie) zaten 873 patiënten die werden behandeld met mix-insuline (met of zonder OAD(s)) bij de aanvang van de studie en ten minste gedurende de volgende 26 weken. Het gemiddelde HbA_{1c} was 8,7% bij de aanvang van de studie voor zowel liraglutide als placebo. Na 26 weken was de geschatte gemiddelde verandering in HbA_{1c} respectievelijk -1,4% en -0,5% voor liraglutide en placebo, met een geschat verschil in behandeling van -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% BI}. Het veiligheidsprofiel van liraglutide in combinatie met mix-insuline was over het geheel vergelijkbaar met het geobserveerde veiligheidsprofiel voor placebo in combinatie met mix-insuline (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

In een dubbelblinde studie die de effectiviteit en veiligheid van 1,8 mg liraglutide als toevoeging aan insuline en/of OAD vergeleek met placebo bij patiënten met diabetes type 2 en matig ernstige nierinsufficiëntie, was liraglutide superieur aan placebo in het verlagen van het HbA_{1c} na 26 weken (-1,05% versus -0,38%). Significant meer patiënten bereikten een HbA_{1c} lager dan 7% met liraglutide in vergelijking met placebo (52,8% versus 19,5%). In beide groepen werd een verlaging van het lichaamsgewicht gezien, -2,4 kg met liraglutide versus -1,09 kg met placebo. Er was een vergelijkbaar risico op hypoglykemieën tussen de twee behandelingsgroepen. Het veiligheidsprofiel van liraglutide was over het algemeen vergelijkbaar met dat wat gezien is in andere studies met liraglutide.

- Percentage van patiënten dat HbA_{1c}-verlagingen bereikte

Liraglutide als monotherapie resulteerde in een statistisch significant hoger aantal patiënten dat een HbA_{1c} ≤ 6,5% bereikte na 52 weken in vergelijking met patiënten behandeld met glimepiride (37,6% voor 1,8 mg en 28,0% voor 1,2 mg vs 16,2% voor comparator).

Liraglutide in combinatie met metformine, glimepiride, metformine en rosiglitazon of SGLT2-remmer ± metformine resulteerde in een statistisch significant hoger percentage patiënten dat een HbA_{1c} ≤ 6,5% bereikte na 26 weken in vergelijking met patiënten die die middelen alleen kregen.

- Nuchtere plasmagluucose

Behandeling met alleen liraglutide en in combinatie met één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen resulteerde in een verlaging van de plasmagluucoseconcentratie van 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Deze verlaging werd binnen de eerste twee weken van de behandeling waargenomen.

- Postprandiale glucose

Liraglutide verlaagde postprandiale glucoseconcentraties bij alle drie de dagelijkse maaltijden met 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Bètacelfunctie

Klinische studies met liraglutide gebaseerd op metingen zoals de beoordeling met het homeostasemodel van de bètacelfunctie (HOMA-B) en de pro-insuline/insulineratio duiden op een verbeterde bètacelfunctie. Een verbeterde eerste- en tweedefase-insulinesecretie na 52 weken behandeling met liraglutide werd aangetoond in een subgroep van patiënten met diabetes type 2 (n=29).

- Lichaamsgewicht

Behandeling met liraglutide in combinatie met metformine, metformine en glimepiride, metformine en rosiglitazon of SGLT2-remmer met of zonder metformine ging gepaard met een blijvend gewichtsverlies van 0,86 kg tot 2,62 kg vergeleken met placebo.

Groter gewichtsverlies werd waargenomen bij een hogere Body Mass Index (BMI) als uitgangswaarde.

- Cardiovasculaire evaluatie

Post-hoc analyse van belangrijke, ernstige, cardiovasculaire bijwerkingen (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte) van alle middellange- en langetermijn- fase 2- en 3-studies (in duur variërend van 26 tot maximaal 100 weken) die 5.607 patiënten includeerden (3.651 met liraglutide behandeld), liet geen verhoogd cardiovasculair risico zien (incidentieratio van 0,75 (95% BI 0,35; 1,63) voor liraglutide versus alle comparators.

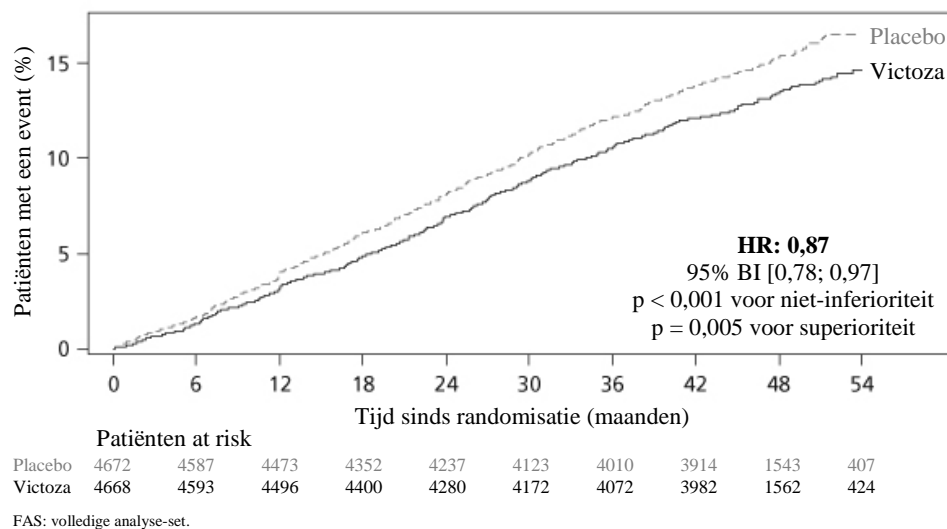
De Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

(LEADER)-studie was een multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie. 9.340 patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel liraglutide (4.668) of placebo (4.672), beide als toevoeging aan de standaardbehandeling voor HbA_{1c} en cardiovasculaire (CV) risicofactoren. De primaire uitkomst of vitale status aan het einde van de studie was beschikbaar voor 99,7% en 99,6%

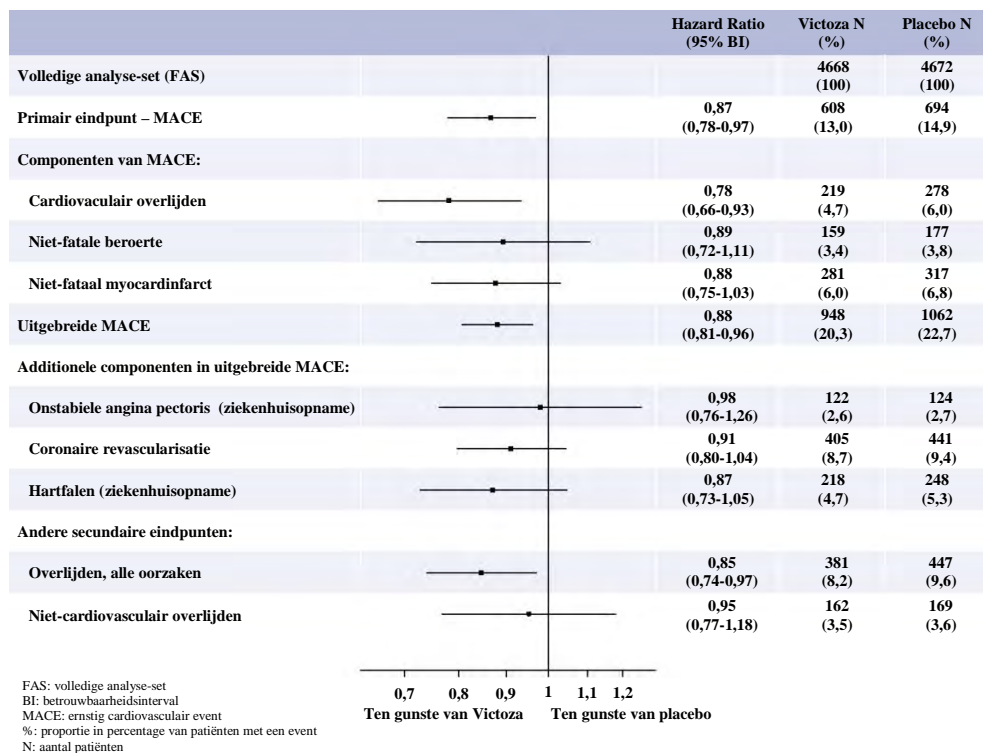
van de deelnemers gerandomiseerd naar respectievelijk liraglutide en placebo. De duur van de observatie was minimaal 3,5 jaar en maximaal 5 jaar. De studiepopulatie bestond uit patiënten ≥ 65 jaar ($n=4.329$) en ≥ 75 jaar ($n=836$) en patiënten met lichte ($n=3.907$), matig ernstige ($n=1.934$) of ernstige ($n=224$) nierinsufficiëntie. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en de gemiddelde BMI was $32,5 \text{ kg/m}^2$. De gemiddelde duur van diabetes was 12,8 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd sinds randomisering tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major adverse cardiovascular events* - MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Liraglutide was superieur in het voorkomen van MACE versus placebo (figuur 1). De geschatte risicoverhouding (*hazard ratio* - HR) was consistent lager dan 1 voor alle 3 MACE componenten.

Liraglutide verlaagde ook significant het risico op uitgebreide MACE (primaire MACE, onstabiele angina pectoris met als gevolg ziekenhuisopname, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen) en andere secundaire eindpunten (figuur 2).



Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van tijd tot eerste MACE – FAS-populatie



Figuur 2: Forestplot van analyses van de individuele cardiovasculaire event types – FAS-populatie

Er werd een significante en blijvende reductie in HbA_{1c} geobserveerd vanaf de start van de studie tot maand 36 bij liraglutide versus placebo, als aanvulling op de standaardbehandeling (-1,16% versus -0,77%; geschat behandelingsverschil [*estimated treatment difference*; ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). De noodzaak om de behandeling te intensiveren met insuline werd met 48% verlaagd bij liraglutide versus placebo bij patiënten die bij de start van de studie insuline-naïef waren (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- **Bloeddruk en hartslag**

Gedurende de klinische fase 3a-studies verlaagde liraglutide de systolische bloeddruk met gemiddeld 2,3 tot 6,7 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde en vergeleken met de actieve comparator was de afname 1,9 tot 4,5 mmHg.

Ten opzichte van de uitgangswaarde werd een gemiddelde toename in hartslag van 2 tot 3 slagen per minuut gezien bij liraglutide in de klinische langetermijnstudies waaronder ook de LEADER-studie. In de LEADER-studie werd er geen klinisch langetermijngevolg gezien van de verhoogde hartslag op het risico op cardiovasculaire events.

- **Microvasculaire evaluatie**

In de LEADER-studie bestonden microvasculaire events uit nefropathie en retinopathie uitkomsten. De analyse van de tijd tot het eerste microvasculaire event had voor liraglutide versus placebo een HR van 0,84 [0,73; 0,97]. De HR voor liraglutide versus placebo was 0,78 [0,67; 0,92] voor tijd tot eerste nefropathie event en 1,15 [0,87; 1,52] voor tijd tot eerste retinopathie event.

- **Immunogeniciteit**

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met liraglutide antilichamen versus liraglutide ontwikkelen. Gemiddeld ontwikkelde 8,6% van de patiënten antilichamen. De vorming van antilichamen is niet in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid van liraglutide.

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid werd vergeleken van Victoza 1,8 mg versus placebo als toevoeging aan metformine ± insuline bij adolescenten en bij kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes type 2, was Victoza superieur in het verlagen van HbA_{1c} ten opzichte

van behandeling met placebo na 26 weken (-1,06, [-1,65, 0,46]). Het behandelingsverschil in HbA_{1c} was 1,3% na een aanvullende 26-weken-durende open-label verlenging, daarmee bevestigend de aanhoudende glykemische controle met Victoza.

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Victoza was vergelijkbaar met dat wat waargenomen was bij de volwassen patiënten behandeld met Victoza. Gebaseerd op adequate glykemische controle of tolerabiliteit bleef 30% van de studiepatiënten op een dosis van 0,6 mg, 17% verhoogde naar een dosis van 1,2 mg en 53% verhoogde naar een dosis van 1,8 mg.

Andere klinische data

In een open-labelstudie werden de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide (1,2 mg en 1,8 mg) en sitagliptine (een DPP-4-remmer, 100 mg) vergeleken bij patiënten die onvoldoende glykemische controle hadden met metformine (gemiddelde HbA_{1c} 8,5%). Liraglutide was in beide doses statistisch superieur ten opzichte van behandeling met sitagliptine in het verlagen van HbA_{1c} na 26 weken (-1,24%, -1,50% versus -0,90%, $p < 0,0001$). Patiënten behandeld met liraglutide hadden een significante verlaging van het lichaamsgewicht vergeleken met patiënten behandeld met sitagliptine (-2,9 kg en -3,4 kg versus -1,0 kg, $p < 0,0001$). Een groter deel van de patiënten behandeld met liraglutide ervoer misselijkheid van voorbijgaande aard in vergelijking met patiënten behandeld met sitagliptine (20,8% en 27,1% voor liraglutide versus 4,6% voor sitagliptine). De verlagingen in HbA_{1c} en de superioriteit ten opzichte van sitagliptine waargenomen na 26 weken behandeling met liraglutide (1,2 mg en 1,8 mg) bleven gehandhaafd na 52 weken behandeling (-1,29% en -1,51% versus -0,88%, $p < 0,0001$). Het overschakelen van patiënten van sitagliptine op liraglutide na 52 weken behandeling resulteerde in een additionele en statistisch significante verlaging in HbA_{1c} (-0,24% en -0,45%, 95% BI: -0,41 tot -0,07 en -0,67 tot -0,23) in week 78, maar een formele vergelijkingsgroep was niet beschikbaar.

In een open-labelstudie werden de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide 1,8 mg eenmaal daags vergeleken met exenatide 10 mcg tweemaal daags bij patiënten die onvoldoende glykemische controle hadden met metformine en/of sulfonylureumtherapie (gemiddelde HbA_{1c} 8,3%). Liraglutide was statistisch superieur ten opzichte van behandeling met exenatide in het verlagen van HbA_{1c} na 26 weken (-1,12% versus -0,79%; geschat verschil in behandeling: -0,33; 95% BI: -0,47 tot -0,18). Significanter meer patiënten behaalden een HbA_{1c} lager dan 7% met liraglutide vergeleken met exenatide (54,2% versus 43,4%, $p = 0,0015$). Beide behandelingen resulteerden in een gemiddeld gewichtsverlies van ongeveer 3 kg. Het overschakelen van patiënten van exenatide op liraglutide na 26 weken behandeling resulteerde in een additionele en statistisch significante verlaging in HbA_{1c} (-0,32%, 95% BI: -0,41 tot -0,24) in week 40, maar een formele vergelijkingsgroep was niet beschikbaar. Gedurende 26 weken traden er 12 ernstige bijwerkingen op bij 235 patiënten (5,1%) die liraglutide gebruikten, terwijl er 6 ernstige bijwerkingen optraden bij de 232 patiënten (2,6%) die exenatide gebruikten. Er was geen consistent patroon met betrekking tot de orgaanclassificatie van de bijwerkingen.

In een open-labelstudie werden de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide 1,8 mg met lixisenatide 20 mcg vergeleken bij 404 patiënten die onvoldoende glykemische controle hadden bij behandeling met metformine (gemiddelde HbA_{1c} 8,4%). Liraglutide was superieur ten opzichte van lixisenatide in het verlagen van het HbA_{1c} na 26 weken behandeling (-1,83% versus -1,21%, $p < 0,0001$). Significanter meer patiënten behaalden een HbA_{1c} lager dan 7% met liraglutide vergeleken met lixisenatide (74,2% versus 45,5%, $p < 0,0001$). Ook behaalden meer patiënten de HbA_{1c}-streefwaarde lager dan of gelijk aan 6,5% met liraglutide dan met lixisenatide (54,6% versus 26,2%, $p < 0,0001$). Gewichtsafname werd waargenomen in beide behandelingsarmen (-4,3 kg met liraglutide en -3,7 kg met lixisenatide). Gastro-intestinale bijwerkingen werden vaker gemeld bij behandeling met liraglutide (43,6% versus 37,1%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van liraglutide na subcutane toediening is traag. Maximale concentraties worden 8-12 uur na toediening bereikt. De geschatte piekconcentratie van liraglutide bedroeg 9,4 nmol/l (gemiddeld lichaamsgewicht circa 73 kg) voor een enkelvoudige subcutane dosis van liraglutide 0,6 mg. Bij 1,8 mg liraglutide bedroeg de gemiddelde steady state concentratie van liraglutide ($AUC_{\tau/24}$) circa 34 nmol/l (gemiddeld lichaamsgewicht circa 76 kg). De blootstelling aan liraglutide vermindert met toenemend lichaamsgewicht. Blootstelling aan liraglutide nam proportioneel toe met de dosis. De intra-individuele variatiecoëfficiënt bedroeg 11% voor de liraglutide AUC na toediening van een enkelvoudige dosis.

De absolute biologische beschikbaarheid van liraglutide na subcutane toediening bedraagt ongeveer 55%.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume na subcutane toediening bedraagt 11-17 l. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze toediening van liraglutide bedraagt 0,07 l/kg. Liraglutide wordt in grote mate (> 98%) gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Gedurende 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief gemerkte [³H]-liraglutide aan gezonde personen, was de meest voorkomende component in plasma het intacte liraglutide. Er werden in geringere mate twee metabolieten in plasma aangetroffen ($\leq 9\%$ en $\leq 5\%$ van de totale blootstelling aan plasmaradioactiviteit). Liraglutide wordt vergelijkbaar met grote proteïnen gemetaboliseerd, zonder dat een specifiek orgaan is geïdentificeerd als belangrijkste eliminatieweg.

Eliminatie

Na een dosis van [³H]-liraglutide werd geen intacte liraglutide aangetroffen in urine of feces. Slechts een klein gedeelte van de toegediende radioactiviteit werd als aan liraglutide verwante metabolieten uitgescheiden in urine of feces (respectievelijk 6% en 5%). De radioactiviteit in urine en feces werd hoofdzakelijk gedurende de eerste 6-8 dagen uitgescheiden en kwam overeen met respectievelijk drie kleinere metabolieten.

De gemiddelde klaring na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis liraglutide bedraagt ca. 1,2 l/uur met een eliminatiehalfwaardetijd van ca. 13 uur.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

Op basis van de resultaten van een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde personen en farmacokinetische populatiegegevensanalyse van patiënten (18 tot 80 jaar), had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van liraglutide.

Geslacht

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatiegegevensanalyse van mannelijke en vrouwelijke patiënten en een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde personen, had geslacht geen klinisch belangrijke invloed op de farmacokinetiek van liraglutide.

Ras

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse van patiënten uit blanke, zwarte, Aziatische en Latijns-Amerikaanse groepen had ras geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van liraglutide.

Obesitas

Farmacokinetische populatieanalyse veronderstelt dat de Body Mass Index (BMI) geen significante invloed heeft op de farmacokinetiek van liraglutide.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van liraglutide werd geëvalueerd bij patiënten met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in een onderzoek met een enkelvoudige dosis. Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen.

De blootstelling was significant lager (44%) bij patiënten met ernstige leverinsufficiënte (Child Pugh-score > 9).

Nierinsufficiëntie

De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met 33%, 14%, 27% en 26% bij patiënten met respectievelijk lichte (creatinineklaring, CrCl 50-80 ml/min), matige (CrCl 30-50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met *End stage*-nierziekte (ESRD) die werden gedialyseerd.

Evenzo hadden patiënten met diabetes type 2 en matig ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-59 ml/min, zie rubriek 5.1) in een 26 weken durende klinische studie een 26% lagere blootstelling aan liraglutide in vergelijking met patiënten met diabetes type 2 met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie in een aparte studie.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische kenmerken werden onderzocht in klinische studies bij pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met diabetes type 2. De blootstelling aan liraglutide bij adolescenten en bij kinderen was vergelijkbaar met dat wat waargenomen was bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Bij 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-lethale C-celtumoren in de schildklier waargenomen. Bij ratten werd geen NOAEL (*no observed adverse effect level*) waargenomen. Deze tumoren werden niet waargenomen bij apen die 20 maanden werden behandeld. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig uitgesloten worden. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Onderzoeken bij dieren duiden niet op direct schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid maar wel op een licht verhoogde, vroege embryosterfte bij de hoogste dosis. Toediening van Victoza halverwege de zwangerschap verminderde het gewicht van de moeder en de foetusgroei, met onduidelijke effecten op de ribben bij ratten en skeletverandering bij konijnen. Neonatale groei verminderde bij ratten die werden blootgesteld aan Victoza. Dit duurde voort in de periode na het spenen in de groep die de hoogste dosis kreeg. Het is onbekend of de verminderde groei wordt veroorzaakt door een lagere melkinname door een rechtstreekse GLP-1-invloed of door een verminderde melkproductie bij de moeder door een verminderde calorie-inname.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Propyleenglycol
Fenol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan Victoza worden toegevoegd, kunnen degradatie van liraglutide veroorzaken. In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na ingebruikname: 1 maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na ingebruikname: Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon (glastype 1) met een zuiger (broombutyl) en een gelamineerde rubberen laag (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevindt zich in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik die is gemaakt van polyolefine en polyacetaal.

Elke pen bevat 3 ml oplossing bestemd voor 30 doses van 0,6 mg, 15 doses van 1,2 mg of 10 doses van 1,8 mg.

Verpakkingen met 1, 2, 3, 5 of 10 voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Victoza mag niet gebruikt worden indien de oplossing niet helder en kleurloos, of nagenoeg kleurloos, is.

Victoza die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

Victoza kan worden toegediend met naalden met een maximale lengte van 8 mm en een minimale dikte van 32G. De pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik.

Naalden worden niet meegeleverd.

De patiënt moet aangeraden worden om na elke injectie de naald weg te gooien volgens de lokale voorschriften en de pen zonder de injectienaald te bewaren. Dit voorkomt besmetting, infectie en lekken. Tevens garandeert dit dat de dosering nauwkeurig is.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/529/001-005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2009
Datum van laatste verlenging: 11 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Victoza 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
liraglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 6 mg liraglutide. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 pen
2 pennen
3 pennen
5 pennen
10 pennen

Elke pen bevat 3 ml oplossing bestemd voor 30 doses van 0,6 mg, 15 doses van 1,2 mg of 10 doses van 1,8 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

De Victoza pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik.
Naalden zijn niet meegeleverd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gooi de pen 1 maand na ingebruikname weg.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens gebruik: de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

victoza

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Victoza 6 mg/ml injectie
liraglutide
s.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Victoza 6 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen liraglutide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Victoza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Victoza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Victoza is liraglutide. Het helpt uw lichaam de bloedsuikerspiegel te verlagen, alleen als de bloedsuiker te hoog is. Ook vertraagt het de passage van voedsel door uw maag en het kan helpen een hartaandoening te voorkomen.

Victoza wordt als op zichzelf staande behandeling gebruikt wanneer dieet en lichaamsbeweging alleen onvoldoende zijn om uw bloedsuiker te reguleren en wanneer u geen metformine mag gebruiken (een ander geneesmiddel voor diabetes).

Victoza wordt gebruikt met andere geneesmiddelen voor diabetes als die onvoldoende zijn om uw bloedsuikerspiegels te reguleren. Deze kunnen bestaan uit:

- via de mond in te nemen (orale) antidiabetesmiddelen (zoals metformine, pioglitazon, sulfonylureumderivaten, natrium-glucose-cotransporter 2-remmer (SGLT2-remmer)) en/of insuline.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Ook als u een aandoening van de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad moet u contact opnemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Victoza gebruikt.

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden als u diabetes type 1 (uw lichaam maakt geen insuline aan) of diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes met een hoge bloedsuikerspiegel en

toenemende moeite om te ademen) heeft. Het is geen insuline en moet daarom ook niet gebruikt worden als een vervanger van insuline.

Het gebruik van Victoza wordt niet aanbevolen als u gedialyseerd wordt.

Het gebruik van Victoza wordt niet aanbevolen als u een ernstige leverziekte heeft.

Het gebruik van Victoza wordt niet aanbevolen als u ernstig hartfalen heeft.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u een chronische darmontsteking (IBD) heeft of als u een ernstig maag- of darmprobleem heeft wat resulteert in een vertraagde maaglediging (dit heet gastroparese).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts bij symptomen van acute pancreatitis zoals aanhoudende, ernstige maagpijn (zie rubriek 4).

Als u een schildklierandoening heeft, zoals schildklierknobbeltjes en een vergroting van de schildklier, raadpleeg dan uw arts.

Bij het starten van de behandeling met Victoza kunt u in sommige gevallen vochtverlies of uitdroging ervaren, bijvoorbeeld in het geval van braken, misselijkheid en diarree. Het is belangrijk uitdroging te voorkomen door veel te drinken. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft of bezorgd bent.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Victoza kan worden gebruikt bij adolescenten en bij kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Victoza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige vooral als u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:

- Een sulfonylureumderivaat (zoals glibenclamide of gliclazide) of insuline. U kunt hypoglykemie (lage bloedsuiker) krijgen als u Victoza samen met een sulfonylureumderivaat of insuline gebruikt, omdat sulfonylureumderivaten en insuline het risico op hypoglykemie vergroten. Als u begint met het combineren met deze geneesmiddelen, kan uw arts u adviseren de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van lage bloedsuiker. Als u ook een sulfonylureumderivaat gebruikt (zoals glibenclamide of gliclazide) of insuline, moet u van uw arts mogelijk uw bloedsuikerspiegel controleren. Dit zal uw arts helpen te beslissen of de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aangepast moet worden.
- Of als u insuline gebruikt. Uw arts zal u vertellen hoe u de dosis insuline kunt verlagen en zal u aanraden uw bloedsuiker vaker te controleren om hyperglykemie (hoge bloedsuiker) en diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam glucose niet kan afbreken omdat er onvoldoende insuline is) te voorkomen.
- Warfarine en andere orale antistollingsmiddelen. Frequentere bloedonderzoeken om het stollingsvermogen van uw bloed te testen kunnen noodzakelijk zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Victoza mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap want het is niet bekend of het schadelijk is voor uw ongeboren kind.

Het is niet bekend of Victoza terecht komt in de moedermelk, gebruik daarom dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Een lage bloedsuiker (hypoglykemie) kan uw concentratievermogen verminderen. Vermijd rijden of het gebruik van machines wanneer u verschijnselen van hypoglykemie ervaart. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van lage bloedsuiker. Raadpleeg uw arts voor meer informatie over dit onderwerp.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Victoza

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

- De startdosis is 0,6 mg eenmaal per dag, gedurende ten minste één week.
- Uw arts vertelt u wanneer u de dosis kunt verhogen naar 1,2 mg eenmaal per dag.
- Als uw bloedsuikerspiegel niet voldoende wordt gereguleerd met een dosis van 1,2 mg, kan uw arts u adviseren de dosis verder te verhogen naar 1,8 mg eenmaal per dag.

Verander uw dosis niet tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Victoza wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutaan). Injecteer Victoza niet in een ader of spier. De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn aan de voorzijde van uw dijen, de voorzijde van uw middel (buik) of uw bovenarm. Wissel elke dag van injectieplek om het risico op vorming van bulten te verminderen.

U kunt uzelf op elk moment van de dag, ongeacht het tijdstip van de maaltijden, injecteren. Als u het meest geschikte tijdstip heeft gevonden, wordt Victoza bij voorkeur elke dag rond hetzelfde tijdstip geïnjecteerd.

Voordat u de pen voor de eerste keer gebruikt, laat uw arts of verpleegkundige u zien hoe u de pen moet gebruiken.

U vindt gedetailleerde instructies voor gebruik aan de ommezijde van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als u meer Victoza heeft gebruikt dan zou moeten. U heeft mogelijk medische behandeling nodig. U kunt last krijgen van misselijkheid, braken, diarree of lage bloedsuiker (hypoglykemie). Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van lage bloedsuiker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, gebruik Victoza dan zodra u zich dat herinnert.

Als het echter meer dan 12 uur geleden is dat u Victoza had moeten gebruiken, slaat u de gemiste dosis over. Neem de volgende dag uw volgende dosis zoals gebruikelijk.

Neem geen extra dosis of verhoog de volgende dag niet de dosis om de vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van Victoza niet zonder uw arts te raadplegen. Als u stopt met het gebruik, kan uw bloedsuikerspiegel hoger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers

- Hypoglykemie (lage bloedsuiker). De waarschuwingsverschijnselen van lage bloedsuiker kunnen plotseling opkomen en zijn onder andere: koud zweet, koele bleke huid, hoofdpijn, snelle hartslag, misselijkheid, erg hongerig zijn, veranderingen in het gezichtsvermogen, zich slaperig voelen, zich zwak, nerveus, angstig, verward voelen, moeite hebben met concentreren, trillen (tremor). Uw arts zal u vertellen hoe u lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u deze waarschuwingsverschijnselen krijgt. Dit gebeurt waarschijnlijk eerder als u ook een sulfonylureumderivaat gebruikt of insuline. Uw arts kan de dosis van deze geneesmiddelen mogelijk verlagen voordat u start met het gebruik van Victoza.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers

- Een ernstige vorm van een allergische reactie (anafylactische reactie) met bijkomende verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van de keel en het gezicht, snelle hartslag, etc. Als u deze verschijnselen bemerkt, moet u onmiddellijk medische hulp inschakelen en uw arts zo snel mogelijk informeren.
- Darmverstopping. Een ernstige vorm van verstopping met bijkomende symptomen zoals maagpijn, opgeblazen gevoel, braken enz.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

- Gevallen van ontsteking van de alveesklier (pancreatitis). Pancreatitis kan een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening zijn. Stop met het gebruik van Victoza en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt: Ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maaggebied) welke kan uitstralen naar uw rug, alsook misselijkheid en braken, omdat dit een verschijnsel kan zijn van een ontstoken alveesklier (pancreatitis).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

- Misselijkheid. Dit verdwijnt meestal na enige tijd.
- Diarree. Dit verdwijnt meestal na enige tijd.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Braken.

Wanneer de behandeling met Victoza begint, kunt u in sommige gevallen last van uitdroging krijgen, bijvoorbeeld als u moet braken, misselijk bent of diarree heeft. Het is belangrijk om uitdroging te voorkómen door voldoende te drinken.

- Hoofdpijn
- Spijsverteringsstoornis (indigestie)
- Ontstoken maag (gastritis). De verschijnselen zijn o.a. maagpijn, misselijkheid en braken.
- Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD). Een van de verschijnselen is brandend maagzuur.
- Pijnlijke of opgezwollen buik
- Buikklasten
- Obstipatie
- Winderigheid
- Verminderde eetlust
- Bronchitis
- Verkoudheid
- Duizeligheid
- Verhoogde polsslag

- Vermoeidheid
- Kiespijn
- Reacties op de injectieplaats (zoals blauwe plekken, pijn, irritatie, jeuk en huiduitslag)
- Verhoging van alvleesklierenzymen (zoals lipase en amylase).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers

- Allergische reacties zoals jeuk en netelroos (een vorm van huiduitslag)
- Uitdroging, soms met een afname van de nierfunctie
- Malaise (gevoel van onwel zijn)
- Galstenen
- Ontstoken galblaas
- Eten en drinken smaakt anders dan normaal
- Vertraging van de maaglediging.

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Bulten onder de huid kunnen worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit genaamd amyloïde (huidamyloïdose; hoe vaak dit zich voordoet is niet bekend).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de pen en op het kartonnen doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor ingebruikname:

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Tijdens het gebruik:

Als u Victoza bewaart beneden 30°C of in de koelkast (2°C - 8°C) (niet in de buurt van het vriesvak) kunt u de pen één maand bewaren. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de pen wanneer u deze niet gebruikt met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing niet helder en kleurloos of nagenoeg kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is liraglutide. 1 ml oplossing voor injectie bevat 6 mg liraglutide. Een voorgevulde pen bevat 18 mg liraglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol en water voor injecties.

Hoe ziet Victoza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Victoza wordt geleverd als een heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke pen bevat 3 ml oplossing bestemd voor 30 doses van 0,6 mg, 15 doses van 1,2 mg of 10 doses van 1,8 mg.

Victoza is verkrijgbaar in verpakkingen met daarin 1, 2, 3, 5 of 10 pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Naalden worden niet meegeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN DE VICTOZA PEN

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u uw pen gebruikt.

Uw pen wordt geleverd met 18 mg liraglutide. U kunt doseringen instellen van 0,6 mg, 1,2 mg en 1,8 mg. De pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte tot 8 mm en tot 32G (0,25/0,23 mm) dun.

Naald (voorbeeld)



Victoza pen



Vorbereiding van uw pen

Controleer de naam en het gekleurde etiket op uw pen om er zeker van te zijn dat deze liraglutide bevat. Gebruik van een verkeerd geneesmiddel kan ernstige schade veroorzaken.

Haal de pendop van de pen.



Verwijder het papieren afdekplaatje van een nieuwe naald voor eenmalig gebruik. Schroef de naald recht en stevig op uw pen.



Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar dit voor later gebruik.



Verwijder het binnenste naalddopje en gooi dit weg.



- ⚠ Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Dit verkleint de kans op besmetting, infectie, lekken van liraglutide, verstopte naalden en een verkeerde dosering.
- ⚠ Zorg ervoor dat u de naald niet buigt of beschadigt.
- ⚠ Probeer nooit het binnenste naalddopje terug op de naald te plaatsen. U zou uzelf kunnen prikken aan de naald.

Zorgen voor uw pen

- Probeer uw pen niet te repareren of uit elkaar te halen.

- Houd uw pen uit de buurt van stof, vuil en allerlei vloeistoffen.
- Maak de pen schoon met een doekje dat is bevochtigd met een mild schoonmaakmiddel.
- Was of smeer de pen niet en laat deze niet weken – dit kan de pen beschadigen.

⚠ Belangrijke informatie

- Deel uw pen of naalden niet met iemand anders.
- Bewaar uw pen buiten het bereik van anderen, vooral kinderen.
- Wissel elke dag van injectieplek om het risico op vorming van bulten te verminderen.

Controleer de toevoer bij elke nieuwe pen

Controleer de toevoer vóór uw eerste injectie met elke nieuwe pen. Is uw pen al in gebruik, ga dan naar stap H 'Instellen van uw dosis'.

Draai aan de dosisinstelknop totdat de aanwijspijl op de controlestreep staat.



Houd de pen met de naald omhoog. Tik een paar keer zachtjes met uw vinger tegen de patroon. Hierdoor verzamelen zich eventuele luchtbelletjes boven in de patroon.



Houd de naald omhoog en druk op de drukknop totdat de aanwijspijl op 0 mg staat.

Aan de naaldpunt moet een druppel liraglutide verschijnen. Als er geen druppel verschijnt, herhaal dan stap E tot en met G maximaal vier keer.

Als er nog steeds geen druppel liraglutide is, vervangt u de naald en herhaalt u stap E tot en met G nog eenmaal.

Gebruik de pen niet als er nog steeds geen druppel liraglutide is verschenen. Dit wijst erop dat de pen defect is en dat u een nieuwe pen moet gebruiken.



⚠ Als u de pen op een hard oppervlak heeft laten vallen of als u vermoedt dat er iets mis is met de pen, plaats dan altijd een nieuwe naald voor eenmalig gebruik op de pen en controleer de toevoer voordat u injecteert.

Instellen van uw dosis

Controleer altijd of de aanwijspijl op 0 mg staat.

Draai aan de dosisinstelknop totdat de aanwijspijl op de benodigde dosis staat (0,6 mg, 1,2 mg of 1,8 mg).

Als u per ongeluk een verkeerde dosis heeft ingesteld, draait u gewoon de dosisinstelknop vooruit of achteruit totdat de aanwijspijl de juiste dosis aangeeft.

Let er bij het terugdraaien van de dosisinstelknop op dat u niet op de drukknop drukt, omdat er dan liraglutide uit de pen kan komen.

Als de dosisinstelknop stopt voordat de aanwijspijl de benodigde dosis aangeeft, is er onvoldoende liraglutide over voor een volledige dosis. U kunt dan:

Uw dosis over twee injecties verdelen:

Draai de dosisinstelknop in een van de richtingen totdat de aanwijspijl op 0,6 mg of 1,2 mg staat. Injecteer de dosis. Bereid dan een nieuwe pen voor injectie voor en injecteer het resterende aantal mg om uw volledige dosis te bereiken.

U mag uw dosis alleen over uw huidige en een nieuwe pen verdelen als uw zorgverlener u dat heeft uitgelegd of geadviseerd. Gebruik een rekenmachine om de doses te berekenen. Als u de doses verkeerd verdeelt, zou u te veel of te weinig liraglutide kunnen injecteren.

De volledige dosis injecteren met een nieuwe pen:

Als de dosisinstelknop stopt voordat de aanwijspijl 0,6 mg aangeeft, bereidt u een nieuwe pen voor en injecteert u de volledige dosis met de nieuwe pen.






- ⚠️ Probeer geen andere doses dan 0,6 mg, 1,2 mg of 1,8 mg in te stellen. De getallen in het afleesvenster moeten precies tegenover de aanwijspijl staan om er zeker van te zijn dat u de juiste dosering krijgt. De dosisinstelknop klikt als u eraan draait. Gebruik deze klikjes niet voor het instellen van de dosering.
- Gebruik de schaalverdeling van de patroon niet om de hoeveelheid toe te dienen liraglutide af te meten – de schaalverdeling is niet nauwkeurig genoeg.

Uw dosis injecteren

Steek de naald in uw huid zoals uw arts of verpleegkundige het u heeft laten zien. Volg vervolgens de instructies hieronder:

Druk op de drukknop om te injecteren totdat de aanwijspijl op 0 mg staat. Let er bij het injecteren op dat u het afleesvenster niet aanraakt met uw andere vingers en dat u de dosisinstelknop niet in zijwaartse richting drukt. Hierdoor kan de injectie blokkeren. Houd de drukknop ingedrukt en houd de naald nog ten minste zes seconden onder de huid. Zo bent u er zeker van dat u uw volledige dosis krijgt.



<p>Neem de naald uit de huid. Er kan daarna een druppel liraglutide aan de punt van de naald verschijnen. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.</p>		
<p>Schuif de punt van de naald in het buitenste naaldkapje zonder de naald of het buitenste naaldkapje aan te raken.</p>		
<p>Als de naald bedekt is, duwt u voorzichtig het buitenste naaldkapje helemaal op de naald. Schroef vervolgens de naald los. Gooi de naald voorzichtig weg en plaats de pendop terug.</p> <p>Als de pen leeg is, gooit u deze op voorzichtige wijze weg zonder een naald erop. Gelieve de pen en naald weg te gooien volgens de lokale voorschriften.</p>		
<p>⚠ Verwijder altijd de naald na elke injectie en bewaar uw pen zonder een naald erop. ⚠ Dit verkleint de kans op besmetting, infectie, lekken van liraglutide, verstopte naalden en een verkeerde dosering. ⚠ Verzorgers moeten zeer voorzichtig zijn bij het omgaan met gebruikte naalden – om prikaccidenten en kruisbesmetting te voorkomen.</p>		

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor liraglutide, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare data over huidamyloïdose uit literatuur, spontane meldingen waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve biopsie en in het licht van een aannemelijk werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen liraglutide en huidamyloïdose ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die liraglutide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor liraglutide is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die liraglutide bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.