

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén 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 een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie).
Heldere, kleurloze, isotone oplossing; pH=8,15.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Victoza is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met type 2 diabetes mellitus om glykemische controle te bereiken:

In combinatie met:

- Metformine of een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van monotherapie met metformine of een sulfonyleureumderivaat.

In combinatie met:

- Metformine en een sulfonyleureumderivaat of metformine en een thiazolidinedion bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij een duale behandeling.

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 dient de dosering te 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.

Victoza kan worden toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine of aan een combinatiebehandeling met metformine en thiazolidinedion. De huidige dosis metformine en thiazolidinedion kan ongewijzigd worden voortgezet.

Victoza kan worden toegevoegd aan een bestaande behandeling met een sulfonyleureumderivaat of aan een combinatiebehandeling met metformine en een sulfonyleureumderivaat. Als Victoza wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonyleureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4).

Zelfcontrole van bloedglucosewaarden is niet nodig om de dosering van Victoza aan te passen. Bij het starten van de behandeling met Victoza in combinatie met een sulfonyleureumderivaat, kan zelfcontrole

van de bloedglucosewaarde echter nodig zijn om de dosis van het sulfonylureumderivaat aan te passen.

Specifieke doelgroepen

Ouderen (> 65 jaar): Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Er is beperkte therapeutische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 60-90 ml/min). Er is zeer beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-59 ml/min) en geen therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Victoza kan momenteel niet worden aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie, waaronder patiënten met end stage nierziekte (ESRD) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis: De therapeutische ervaring bij patiënten met alle stadia van leverfunctiestoornissen is momenteel te beperkt om aan te bevelen voor gebruik bij patiënten met een milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Kinderen:

Victoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar aangezien gegevens over de veiligheid en werkzaamheid ontbreken.

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 tijdstip van de injectie kunnen zonder aanpassing van de dosis worden gewijzigd. Victoza dient echter bij voorkeur elke dag rond hetzelfde tijdstip te worden geïnjecteerd, wanneer het meest geschikte tijdstip is gekozen. Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Victoza is geen vervanger voor insuline.

De toevoeging van liraglutide bij patiënten die reeds met insuline behandeld worden, is niet geëvalueerd en wordt daarom niet aanbevolen.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met congestief hartfalen NYHA-klasse I-II (New York Heart Association). Er is geen ervaring bij patiënten met congestief hartfalen NYHA-klasse III-IV.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met IBD (Inflammatory Bowel Disease) en diabetische gastroparese en Victoza wordt daarom niet aanbevolen voor deze patiënten. Het gebruik van Victoza kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen van voorbijgaande aard waaronder misselijkheid, braken en diarree.

Gebruik van GLP-1-analogen werd geassocieerd met het risico op pancreatitis. Er zijn enkele gevallen van acute pancreatitis gerapporteerd. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige, abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van Victoza en andere mogelijk verdachte geneesmiddelen te worden

gestaakt.

Schildklierbijwerkingen, met inbegrip van een verhoogde calcitoninespiegel, struma en schildkliertumor werden gerapporteerd in klinische studies, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklieraandoeningen (zie rubriek 4.8).

Patiënten die Victoza krijgen in combinatie met een sulfonylureumderivaat 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.

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

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. Enkele patiënten die met liraglutide werden behandeld, rapporteerden ten minste één episode van ernstige diarree. Diarree kan de absorptie van oraal tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen beïnvloeden.

Paracetamol

Liraglutide veranderde de blootstelling van paracetamol niet na een enkelvoudige dosis van 1000 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 van 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 van 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 van ethinylestradiol of levonorgestrel. De anticonceptieve werking wordt daarom naar verwachting niet beïnvloed bij toediening met liraglutide.

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.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Victoza bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Victoza 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, dient de behandeling met Victoza te 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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet 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.

4.8 Bijwerkingen

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

Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest frequent gerapporteerde 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 met Victoza kunnen deze gastro-intestinale bijwerkingen frequenter voorkomen. Bij voortzetting van de behandeling nemen deze bijwerkingen gewoonlijk binnen enkele dagen of weken af. Hoofdpijn en rhinofaryngitis kwamen ook vaak voor. Daarnaast kwam hypoglykemie vaak voor, en zeer vaak als Victoza wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat. Ernstige hypoglykemie is voornamelijk waargenomen bij de combinatie met een sulfonylureumderivaat.

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens fase-3-combinatiestudies met Victoza. De tabel vermeldt bijwerkingen die optraden met een frequentie van >5% als ze zich vaker voordeden bij met Victoza behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met een comparator. De tabel vermeldt tevens bijwerkingen die optraden met een frequentie van $\geq 2\%$ als de frequentie meer dan 2 maal zo groot was als de frequentie voor patiënten behandeld met een comparator.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in gecontroleerde fase-3-langetermijnstudies en spontane meldingen

Bijwerking	Frequentie van bijwerking per behandelingsgroep				
	Liraglutide met metformine	Liraglutide met gimepiride	Liraglutide met metformine en gimepiride	Liraglutide met metformine en rosiglitazon	Spontane meldingen
Infecties en parasitaire aandoeningen					
Rhinofaryngitis		Vaak		Vaak	
Bronchitis			Vaak		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
Hypoglykemie		Vaak	Zeer vaak	Vaak	
Anorexia	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Verminderde eetlust	Vaak			Vaak	
Zenuwstelselaandoeningen					
Hoofdpijn	Zeer vaak		Vaak	Vaak	
Duizeligheid	Vaak				
Maagdarmstelselaandoeningen					
Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	
Diarree	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak	
Braken	Vaak	Vaak	Vaak	Zeer vaak	
Dyspepsie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Buikpijn			Vaak		
Obstipatie		Vaak	Vaak	Vaak	
Gastritis	Vaak				
Winderigheid				Vaak	
Abdominale distensie				Vaak	
Gastro-oesophagale refluxziekte				Vaak	
Abdominale klachten		Vaak			
Kiespijn			Vaak		

Bijwerking	Frequentie van bijwerking per behandelingsgroep				
	Liraglutide met metformine	Liraglutide met glimepiride	Liraglutide met metformine en glimepiride	Liraglutide met metformine en rosiglitazon	Spontane meldingen
Virale gastro-enteritis				Vaak	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
Vermoeidheid				Vaak	
Pyrexie				Vaak	
Reacties op de injectieplaats*	Vaak	Vaak	Soms	Vaak	
Nier- en urinewegaandoeningen					
Acuut nierfalen*#					Soms
Nierinsufficiëntie*#					Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
Dehydratie*#					Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen					
Urticaria*					Soms

* Niet in overeenstemming met eerder genoemde criteria maar wordt toch beschouwd als gemelde bijwerking.

Zie rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

In een klinische studie met Victoza als monotherapie trad hypoglykemie minder op dan bij patiënten die werden behandeld met de actieve comparator (glimepiride). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren maagdarmsstelselaandoeningen en 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 Victoza werd gebruikt als monotherapie. Ernstige hypoglykemie kan soms voorkomen en is voornamelijk waargenomen als Victoza wordt gecombineerd met een sulfonylureumderivaat (0,02 gevallen/patiëntjaar). Er werden zeer weinig episoden (0,001 gevallen/patiëntjaar) waargenomen bij de toediening van Victoza in combinatie met andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen dan sulfonylureumderivaten.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Wanneer Victoza 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 Victoza 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 milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 60-90 ml/min) ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Terugtrekking uit de studies

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

Immunogeniciteit

Overeenkomstig de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen op basis van eiwitten en peptiden kunnen patiënten na behandeling met Victoza antilichamen tegen liraglutide ontwikkelen. Gemiddeld ontwikkelde 8,6% van de patiënten antilichamen. De vorming van antilichamen is niet geassocieerd met een verminderde werkzaamheid van Victoza.

Tijdens alle klinische langetermijnstudies met Victoza zijn enkele gevallen (0,05%) van angio-oedeem gemeld.

Reacties op de injectieplaats

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

Pancreatitis

Tijdens klinische langetermijnstudies met Victoza zijn enkele gevallen (<0,2%) van acute pancreatitis gemeld.

Schildklierbijwerkingen

Het totale aantal schildklierbijwerkingen in alle middellange en langetermijnstudies is 33,5, 30,0 en 21,7 gevallen per 1.000 patiëntjaren bij blootstelling aan liraglutide, placebo en comparators; respectievelijk 5,4, 2,1 en 1,2 gevallen betreffen ernstige schildklierbijwerkingen. Schildkliertumoren, een verhoogde calcitoninespiegel en struma waren de meest frequent gerapporteerde schildklierbijwerkingen. Het aantal gevallen per 1000 patiëntjaren bij blootstelling aan liraglutide was 6,8, 10,9, en 5,4 in vergelijking met respectievelijk 6,4, 10,7 en 2,1 bij blootstelling aan placebo en respectievelijk 2,4, 6,0 en 1,8 bij blootstelling aan de comparator.

4.9 Overdosering

In een klinische studie met Victoza ondervond één patiënt met type 2 diabetes een enkelvoudige overdosering van 17,4 mg subcutaan (10 maal de maximaal aanbevolen onderhoudsdosis van 1,8 mg). Symptomen van de overdosering waren onder meer ernstige misselijkheid en braken, maar geen hypoglykemie. De patiënt is zonder complicaties hersteld.

In geval van een overdosis moet de aangewezen ondersteunende behandeling worden gestart afhankelijk van de klinische klachten en symptomen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, met uitzondering van insulines. ATC-code: A10BX07

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 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, hetgeen resulteert in trage absorptie; binding aan albumine; en hogere enzymatische stabiliteit ten opzichte van dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)- en neutrale endopeptidase-enzymen (NEP), hetgeen resulteert in een lange plasmahalfwaardetijd.

De werking van liraglutide wordt mogelijk gemaakt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren, hetgeen 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.

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 type 2 diabetes mellitus.

Klinische werkzaamheid

Er zijn vijf dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies uitgevoerd om de effecten van Victoza op de glykemische controle te evalueren. Behandeling met Victoza 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 type 2 diabetes (2.501 personen behandeld met Victoza), 53,7% mannen en 46,3% vrouwen, 797 personen (508 behandeld met Victoza) waren ≥65 jaar en 113 personen (66 behandeld met Victoza) waren ≥75 jaar.

Daarnaast is een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd waarin liraglutide werd vergeleken met exenatide.

In een 52 weken durende klinische studie resulteerde de toevoeging van insuline detemir aan Victoza 1,8 mg en metformine bij patiënten die met Victoza en metformine alleen geen glykemische regulatie bereikten, een HbA_{1c}-afname van 0,54% ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking tot 0,20% in de Victoza 1,8 mg en metformine controlegroep. Gewichtsverlies bleef behouden. Er was een kleine toename in het aantal lichte hypoglykemische episoden (0,23 versus 0,03 gebeurtenissen per patiëntjaar). De toevoeging van liraglutide bij patiënten die al behandeld werden met insuline is niet geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Glykemische controle

Victoza resulteerde in combinatiebehandeling met metformine, glimepiride of metformine en rosiglitazon gedurende 26 weken in statistisch significante ($p < 0,0001$) en duurzame verlagingen van HbA_{1c} in vergelijking met patiënten die een placebo kregen (tabel 2 en 3).

Tabel 2 Resultaten van twee 26 weken durende studies. Victoza in combinatie met metformine en Victoza in combinatie met glimepiride.

Metformine als aanvullende behandeling	1,8 mg liraglutide + metformine³	1,2 mg liraglutide + metformine³	Placebo + metformine³	Glimepiride² + metformine³
N	242	240	121	242
Gemiddelde HbA_{1c} (%)				

Uitgangswaarde	8,4	8,3	8,4	8,4
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Patiënten (%) die een HbA_{1c} bereikten <7%				
Alle patiënten	42,4	35,3	10,8	36,3
Eerder OAD-monotherapie	66,3	52,8	22,5	56,0
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde	88,0	88,5	91,0	89,0
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-2,79	-2,58	-1,51	0,95
Glimepiride als aanvullende behandeling	1,8 mg liraglutide + glimepiride²	1,2 mg liraglutide + glimepiride²	Placebo + glimepiride²	Rosiglitazon¹ + glimepiride²
N	234	228	114	231
Gemiddelde HbA_{1c} (%)				
Uitgangswaarde	8,5	8,5	8,4	8,4
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Patiënten (%) die een HbA_{1c} bereikten <7%				
Alle patiënten	41,6	34,5	7,5	21,9
Eerder OAD-monotherapie	55,9	57,4	11,8	36,1
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde	83,0	80,0	81,9	80,6
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazon, 4 mg/dag; ² glimepiride 4 mg/dag, ³ metformine 2.000 mg/dag

Tabel 3 Resultaten van twee 26 weken durende studies. Victoza in combinatie met metformine + rosiglitazon en Victoza in combinatie met glimepiride + metformine.

Metformine + rosiglitazon als aanvullende behandeling	1,8 mg liraglutide + metformine² + rosiglitazon³	1,2 mg liraglutide + metformine² + rosiglitazon³	Placebo + metformine² + rosiglitazon³	n.v.t.
N	178	177	175	
Gemiddelde HbA_{1c} (%)				
Uitgangswaarde	8,56	8,48	8,42	
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-1,48	-1,48	-0,54	
Patiënten (%) die een HbA_{1c} bereikten <7%				
Alle patiënten	53,7	57,5	28,1	
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde	94,9	95,3	98,5	
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-2,02	-1,02	0,60	
Metformine + glimepiride als	1,8 mg liraglutide + metformine²	n.v.t.	Placebo + metformine	Insuline glargine¹

aanvullende behandeling	+ glimepiride⁴	² + glimepiride⁴	+ metformine² + glimepiride⁴
N	230	114	232
Gemiddelde HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,3	8,3	8,1
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-1,33	-0,24	-1,09
Patiënten (%) die een HbA_{1c} bereikten <7%			
Alle patiënten	53,1	15,3	45,8
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	85,8	85,4	85,2
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde	-1,81	-0,42	1,62

¹ De dosering van insuline glargine was open-label en werd toegepast volgens de volgende titratierichtlijn. Titratie van de dosering insuline glargine werd uitgevoerd door de patiënt na instructie door de onderzoeker.

Titratierichtlijn voor insuline glargine

Zelfgemeten nuchtere plasmaglucoze	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 aanbevelingen van de onderzoeker bij het voorgaande bezoek, bijvoorbeeld afhankelijk of de patiënt hypoglykemie had.

² Metformine 2.000 mg/dag; ³ rosiglitazon 4 mg tweemaal daags; ⁴ glimepiride 4 mg/dag.

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

Victoza in combinatie met metformine, glimepiride, of metformine en rosiglitazon resulteerde in een statistisch significant ($p \leq 0,0001$) hoger percentage patiënten dat een HbA_{1c} ≤6,5% bereikte na 26 weken in vergelijking met patiënten die die middelen alleen kregen.

Nuchtere plasmaglucoze

Behandeling met alleen Victoza of in combinatie met één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen resulteerde in een verlaging van de plasmaglucozeconcentratie 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

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

Bètacelfunctie

Klinische studies met Victoza 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 Victoza werd aangetoond in een subgroep van patiënten met type 2 diabetes (N=29).

Lichaamsgewicht

Victoza in combinatie met metformine, metformine en glimepiride of metformine en rosiglitazon ging tijdens de duur van de studies gepaard met blijvend gewichtsverlies van 1,0 kg tot 2,8 kg.

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

Bloeddruk

Tijdens de duur van de studies verlaagde Victoza de systolische bloeddruk met gemiddeld 2,3 tot 6,7 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde en vergeleken met de actieve comparator was de verlaging 1,9 tot 4,5 mmHg.

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 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. 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%.

Verdeling

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.

Metabolisme

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 personen 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 personen met een

verschillende mate van leverinsufficiëntie in een onderzoek met een enkelvoudige dosis. Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij personen met milde tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen.

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

Nierinsufficiëntie: De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij personen met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met respectievelijk 33%, 14%, 27% en 28% bij personen met milde (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.

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 gelijksoortige 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

Dinatriumfosfaat dihydraat
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 ingebruikneming: 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 ingebruikneming: Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Laat de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon (glastype 1) met een zuiger (broombutyl) en een stop (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevindt zich in een voorgevulde wegwerpen 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 verpakkingsoorten 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 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.

Injectienaalden worden niet meegeleverd.

De patiënt moet aangeraden worden om na elke injectie de naald weg te gooien volgens de lokale voorschriften en de Victoza 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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/529/001-005

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

30/06/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

name kinderen.