Victoza 6 mg/ml-Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml.

* Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in Saccharomyces cerevisiae.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare, farblose oder nahezu farblose, isotonische Lösung; pH = 8,15.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Victoza wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen.

Victoza kann zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin oder einer Kombination aus Metformin und Thiazolidindion gegeben werden. Die bestehende Dosis von Metformin und Thiazolidindion kann unverändert beibehalten werden.

Victoza kann zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin gegeben werden. Wird Victoza zusätzlich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie oder Basalinsulin gegeben, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Victoza nicht erforderlich. Allerdings kann eine Blutzuckerselbstkontrolle zu Beginn einer Behandlung mit Victoza in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin notwendig werden, um die Sulfonylharnstoff- oder die Basalinsulin-Dosis anzupassen.

Besondere Populationen

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich. Bei Patienten ≥75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 bis 90 ml/min) bzw. 30 – 59 ml/min)ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor. Derzeit kann Victoza zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) nicht empfohlen werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aller Schweregrade sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um die Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victoza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Victoza darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Victoza wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Nachdem der passendste Tageszeitpunkt gewählt wurde, sollte Victoza vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden. Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
Liraglutid ist kein Ersatz für Insulin.
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I-II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor und Liraglutid sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV und Liraglutid wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.
Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Liraglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da sie mit vorübergehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden ist.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten ist mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In einigen Fällen wurde über akute Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Victoza abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Victoza nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Schilddrüsenerkrankung

Über unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentrationen im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien wurde, insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung, in klinischen Studien berichtet und Liraglutid sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Patienten, die Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Basalinsulin-Dosis gesenkt werden.

Dehydrierung

Bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, wurde über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Patienten, die mit Liraglutid behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungs- Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro zeigte Liraglutid ein sehr geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen in Bezug auf Cytochrom P450 und die Plasmaproteinbindung.
Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. Einige mit Liraglutid behandelte Patienten berichteten von mindestens einer schweren Durchfall-Episode. Diarrhö kann die Resorption von begleitend oral gegebenen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin- Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Liraglutid eine häufigere Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen.

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis von 1000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid nicht zu einer klinisch relevanten Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max} von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere t_{max} von Digoxin war um 1–1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril
Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6–8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.
Orale Kontrazeptiva
Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 bzw. 13 %. Die t_{max} war bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.
Insulin
Bei Anwendung einer Einzeldosis Insulin detemir von 0,5 E/kg mit 1,8 mg Liraglutid im Steady State bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden weder pharmakokinetische noch pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Liraglutid und Insulin detemir beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Liraglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Liraglutid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; hier ist stattdessen die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll die Behandlung mit Victoza abgebrochen werden.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Liraglutid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering ist. Präklinische Studien zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Victoza nicht in der Stillzeit angewendet werden.
Fertilität
Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Victoza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen, besonders bei Anwendung von Victoza in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin.

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In fünf großen klinischen Langzeitstudien wurden über 2.500 Patienten mit Victoza allein oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder Metformin plus Rosiglitazon behandelt.
Die am häufigsten bei klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen: Übelkeit und Durchfall traten sehr häufig auf, während Erbrechen, Verstopfung, abdominale Schmerzen und Dyspepsie häufig waren. Zu Beginn der Therapie können diese gastrointestinalen Nebenwirkungen häufiger auftreten. Bei Fortsetzung der Behandlung verschwinden diese Reaktionen üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Kopfschmerzen und Nasopharyngitis traten ebenfalls häufig auf. Zudem trat Hypoglykämie häufig, bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff sehr häufig auf. Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich in Kombination mit Sulfonylharnstoff beobachtet.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in kontrollierten Langzeitstudien der Phase 3 und durch Spontanmeldungen (nach der Markteinführung) berichtet wurden.
Die Häufigkeiten von Nebenwirkungsverdachtsfällen aus Spontanmeldungen (nach der Markteinführung) wurden auf Grundlage ihres Auftretens in klinischen Phase-3-Studien berechnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.
Tabelle 1 Nebenwirkungen aus kontrollierten Phase-3-Langzeitstudien sowie Spontanmeldungen (nach der Markteinführung)

Systemorganklassen	***Sehr***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***

gemäß MedDRA	***häufig***				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis Bronchitis			
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie Anorexie Verminderter Appetit	Dehydrierung		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel			
Herzerkrankungen		Erhöhte Herzfrequenz			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Dyspepsie Oberbauchschmerzen Obstipation Gastritis Flatulenz Abdominelles Spannungsgefühl Gastroösophageale Refluxkrankheit Abdominale Beschwerden Zahnschmerzen		Darmverschluss	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urtikaria Juckreiz		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Beeinträchtigung der Nierenfunktion Akutes Nierenversagen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung Reaktionen an der Injektionsstelle	Unwohlsein		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie mit Liraglutid als Monotherapie war der Anteil an berichteten Hypoglykämien bei Liraglutid geringer als bei Patienten, die mit einem aktiven Vergleichspräparat (Glimepirid) behandelt wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Hypoglykämie

Die meisten bestätigten Hypoglykämien bei klinischen Studien waren leicht. In der Studie, in der Liraglutid als Monotherapie angewendet wurde, wurde keine schwere Hypoglykämie beobachtet. Schwere Hypoglykämien können gelegentlich auftreten und wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wurde (0,02 Ereignisse/Patientenjahr). Bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen wurden sehr wenige Hypoglykämien beobachtet (0,001 Ereignisse/Patientenjahr). Das Risiko einer Hypoglykämie ist bei der kombinierten Anwendung von Basalinsulin und Liraglutid gering (1,0 Ereignisse pro Patientenjahr, siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Wurde Liraglutid mit Metformin kombiniert, berichteten 20,7 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 12,6 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Durchfall. Bei Kombination von Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff berichteten 9,1 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 7,9 % der Patienten von mindestens einer Durchfall-Episode. Das Auftreten von Übelkeit und Durchfall war meist leicht bis mittelschwer sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

Bei Patienten >70 Jahre können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60-90 ml/min bzw, 30 – 59 ml/min) können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Studienabbruch

Bei kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) betrug die Häufigkeit des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen bei mit Liraglutid behandelten Patienten 7,8 % und bei Patienten, die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden, 3,4 %. Bei Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, waren Übelkeit (2,8 % der Patienten) und Erbrechen (1,5 %) die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch (Absetzen der Studienmedikation) führten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei ca. 2 % der Patienten berichtet, die Victoza in kontrollierten Langzeitstudien (mindestens 26 Wochen) erhielten. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt.

Pankreatitis

In klinischen Langzeitstudien mit Victoza wurden wenige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (< 0,2 %). Pankreatitis wurde auch nach der Markteinführung berichtet.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen inklusive Urtikaria, Ausschlag und Juckreiz wurden bei der Anwendung von Victoza nach der Markteinführung gemeldet.

Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Victoza nach der Markteinführung gemeldet. Bei allen klinischen Langzeitstudien mit Victoza wurden wenige Fälle von Angioödemen berichtet (0,05 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und bei der Anwendung nach Markteinführung wurden Überdosierungen von bis zum 40fachen (72 mg) der empfohlenen Erhaltungsdosis berichtet. Im Allgemeinen berichteten die Patienten über schwere Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Keiner der Patienten berichtete über schwere Hypoglykämien. Alle Patienten erholten sich komplikationslos.

Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07

Wirkmechanismus

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glucoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 weist Liraglutid bei Menschen ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil auf, das für die einmal tägliche Anwendung geeignet ist. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Liraglutid stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, während es gleichzeitig – ebenfalls glucoseabhängig – eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon senkt. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Liraglutid hat eine Wirkdauer von 24 Stunden und verbessert die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden fünf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Beurteilung der Wirkung von Liraglutid auf die glykämische Kontrolle durchgeführt (Tabellen 2 – 5). Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit Liraglutid zu einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des glykosylierten Hämo-

globins A_{1c} (HbA_{1c}) sowie des postprandialen und des Nüchternblutzuckers.
In diese Studien wurden 3.978 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen (2.501 Patienten wurden mit Victoza behandelt), 53,7 % waren Männer und 46,3 % waren Frauen, 797 Patienten (508 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥ 65 Jahre alt und 113 Patienten (66 wurden mit Liraglutid behandelt) waren ≥75 Jahre alt.
Es wurden weitere Studien mit Liraglutid durchgeführt, die 1.901 Patienten in vier unverblindeten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien einschlossen (464, 658, 323 und 177 Teilnehmer pro Studie eingeschlossen), sowie eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit Teilnehmern mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (279 Patienten).

Glykämische Kontrolle

Kombination mit oralen Antidiabetika

Eine 26-wöchige Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid oder Metformin und Rosiglitazon führte zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) und anhaltenden Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (Tabellen 2 bis 5).

Kombination mit Metformin

Tabelle 2 Victoza in Kombination mit Metformin (26 Wochen)

Metformin-Zusatztherapie	***1,8 mg Liraglutid + Metformin***[2]	***1,2 mg Liraglutid + Metformin***[2]	***Placebo + Metformin***[2]	***Glimepirid***[1] ***+ Metformin***[2]
n	242	240	121	242
Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) Ausgangswert Änderung zum Ausgangswert	 8,4 -1,00	 8,3 -0,97	 8,4 0,09	 8,4 -0,98
Patienten (%), die HbA_{1c} <7% erreichen Alle Patienten Vorherige antidiabetische Monotherapie	 42,4 66,3	 35,3 52,8	 10,8 22,5	 36,3 56,0
Mittleres Körpergewicht (kg) Ausgangswert Änderung zum Ausgangswert	 88,0 -2,79	 88,5 -2,58	 91,0 -1,51	 89,0 0,95

1 Glimepirid 4 mg/Tag;
2 Metformin 2000 mg/Tag

Kombination mit Sulfonylharnstoff

Tabelle 3 Victoza in Kombination mit Glimepirid (26 Wochen)

Glimepirid-Zusatztherapie	***1,8 mg Liraglutid + Glimepirid***[2]	***1,2 mg Liraglutid + Glimepirid***[2]	***Placebo + Glimepirid***[2]	***Rosiglitazon***[1] ***+ Glimepirid***[2]
n	234	228	114	231
Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) Ausgangswert Änderung zum Ausgangswert	 8,5 -1,13	 8,5 -1,08	 8,4 0,23	 8,4 -0,44
Patienten (%), die HbA_{1c} <7% erreichen Alle Patienten Vorherige antidiabetische Monotherapie	 41,6 55,9	 34,5 57,4	 7,5 11,8	 21,9 36,1
Mittleres Körpergewicht (kg) Ausgangswert Änderung zum Ausgangswert	 83,0 -0,23	 80,0 0,32	 81,9 -0,10	 80,6 2,11

1 Rosiglitazon 4 mg/Tag;
2 Glimepirid 4 mg/Tag;

Kombination mit Thiazolidindion und Metformin

Tabelle 4 Victoza in Kombination mit Metformin + Rosiglitazon (26 Wochen)

Metformin + Rosiglitazon Zusatztherapie	***1,8 mg Liraglutid + Metformin***[1] ***+ Rosiglitazon***[2]	***1,2 mg Liraglutid + Metformin***[1] ***+ Rosiglitazon***[2]	***Placebo + Metformin***[1] ***+ Rosiglitazon***[2]	***k.A.***
N	178	177	175	
Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) Ausgangswert Änderung zum Ausgangswert	 8,56 -1,48	 8,48 -1,48	 8,42 -0,54	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichen Alle Patienten	 53,7	 57,5	 28,1	

Mittleres Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert	94,9	95,3	98,5	
Änderung zum Ausgangswert	-2,02	-1,02	0,60	

1 Metformin 2000 mg/Tag
2 Rosiglitazon 4 mg zweimal täglich

Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin

Tabelle 5 Victoza in Kombination mit Glimepirid + Metformin (26 Wochen)

Metformin + Glimepirid Zusatztherapie	***1,8 mg Liraglutid + Metformin[2] + Glimepirid[3]***	***k.A.***	***Placebo + Metformin[2] + Glimepirid[3]***	***Insulin glargin[1] + Metformin[2] + Glimepirid[3]***
N	230		114	232
Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%)				
Ausgangswert	8,3		8,3	8,1
Änderung zum Ausgangswert	-1,33		-0,24	-1,09
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichen				
Alle Patienten	53,1		15,3	45,8
Mittleres Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert	85,8		85,4	85,2
Änderung zum Ausgangswert	-1,81		-0,42	1,62

1 Die Dosierung von Insulin glargin erfolgte unverblindet und beruhte auf der folgenden Richtlinie zur Dosistitration. Die Dosierung von Insulin glargin wurde vom Patienten nach Anweisung des Prüfarztes festgelegt.
2 Metformin 2000 mg/Tag;
3 Glimepirid 4 mg/Tag.

Richtlinie zur Titration von Insulin glargin

Selbst gemessene Nüchtern-Plasma-Glucose	Erhöhung der Dosis von Insulin glargin (I.E.)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Zielwert	Keine Anpassung
>5,5 und <6,7 mmol/l (>100 und <120 mg/dl)	0–2 I.E.[a]
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 I.E.

a Entsprechend der individuellen Empfehlung des Prüfarztes beim vorangegangenen Besuch, beispielsweise abhängig davon, ob der Patient eine Hypoglykämie hatte.

Kombination mit Insulin

In einer 104-wöchigen klinischen Studie erreichten 57 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Insulin degludec in Kombination mit Metformin behandelt wurden, einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 %, und die übrigen Patienten verblieben in einer 26-wöchigen unverblindeten Studie und wurden für die zusätzliche Gabe von Liraglutid oder einer Einzeldosis Insulin aspart (mit der größten Mahlzeit) randomisiert. In dem Insulin degludec + Liraglutid-Studienarm wurde die Insulindosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Die zusätzliche Gabe von Liraglutid führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-0,73 % für Liraglutid gegenüber -0,40 % für das Vergleichspräparat) und des Körpergewichts (-3,03 gegenüber 0,72 kg).

Bei der zusätzlichen Gabe von Liraglutid war die Anzahl hypoglykämischer Episoden (pro Patientenjahr der Exposition) statistisch signifikant niedriger, verglichen mit der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Insulin aspart (1,0 gegenüber 8,15; Verhältnis: 0,13; 95 % KI: 0,08 bis 0,21).

In einer 52-wöchigen klinischen Studie resultierte die zusätzliche Gabe von Insulin detemir zu 1,8 mg Liraglutid und Metformin bei Patienten, die ihre glykämischen Zielwerte mit Liraglutid und Metformin allein nicht erreichten, in einer Abnahme des HbA_{1c}–Wertes im Vergleich zum Ausgangswert um 0,54 %, verglichen mit 0,20 % in der Kontrollgruppe mit 1,8 mg Liraglutid und Metformin. Die Gewichtsabnahme blieb erhalten. Es gab eine leichte Zunahme des Auftretens leichter hypoglykämischer Episoden (0,23 gegenüber 0,03 Ereignissen pro Patientenjahr).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer doppelblinden Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Liraglutid als Zusatz zu Insulin und/oder oralen Antidiabetika (OAD) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo untersuchte, war Liraglutid der Placebo- Behandlung in der Senkung des HbA_{1c}-Wertes (-1,05 % gegenüber -0,38 %) nach 26 Wochen überlegen. Mit Liraglutid erreichten im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}- Wert unter 7 % (52,8 % gegenüber 19,5 %). In beiden Gruppen wurde eine Abnahme des Körpergewichts beobachtet: -2,4 kg mit Liraglutid gegenüber -1,09 mit Placebo. Es bestand ein vergleichbares Risiko für hypoglykämische Episoden zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Sicherheitsprofil von Liraglutid war im Allgemeinen dem in anderen Studien mit Liraglutid beobachteten ähnlich.

- ***Anteil der Patienten, bei denen eine Senkung des HbA_{1c}-Werts erreicht wurde***

Eine Kombinationstherapie von Liraglutid mit Metformin, Glimepirid oder Metformin und Rosiglitazon führte

nach 26 Wochen zu einem statistisch signifikant ($p \leq 0{,}0001$) höheren Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichten, als bei Patienten, die diese Stoffe allein erhielten.

- ***Nüchternblutzucker***

Die Behandlung mit Liraglutid allein oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika führte zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers von 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Dieser Rückgang wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

- ***Postprandialer Blutzucker***

Liraglutid senkt den postprandialen Blutzucker nach allen drei Hauptmahlzeiten um 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- ***Betazellfunktion***

Klinische Studien mit Liraglutid weisen auf eine verbesserte Betazellfunktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin zugrunde gelegt. Nach 52-wöchiger Behandlung mit Liraglutid wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes (n = 29) eine Verbesserung von erster und zweiter Phase der Insulinausschüttung nachgewiesen.

- ***Körpergewicht***

Liraglutid in Kombination mit Metformin, Metformin und Glimepirid oder Metformin und Rosiglitazon war über die Dauer der Studien mit einer anhaltenden Gewichtsreduktion im Bereich von 1,0 kg bis 2,8 kg verbunden. Eine stärkere Gewichtsreduktion wurde mit steigendem Ausgangswert für den Body Mass Index (BMI) beobachtet.

- ***Kardiovaskuläre Bewertung***

Blutdruck

Über die Dauer der Studien führte Liraglutid zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks von durchschnittlich 2,3 bis 6,7 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. Verglichen mit dem aktiven Vergleichspräparat betrug diese Senkung 1,9 bis 4,5 mmHg.

Die Post-hoc Analyse von ernsten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) aus allen intermediären und Langzeitstudien der Phasen 2 und 3 (von 26 bis zu 100 Wochen Dauer), bei denen 5.607 Patienten eingeschlossen waren (3.651 wendeten Liraglutid an), zeigte keinen Anstieg des kardiovaskulären Risikos (die Inzidenzratio betrug für den zusammengesetzten Endpunkt für Liraglutid 0,75 (95 % KI: 0,35-1,63) gegenüber allen Vergleichspräparaten (Metformin, Glimepirid, Rosiglitazon, Insulin glargin, Placebo)). Patienten mit hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden von den Studien ausgeschlossen und die Inzidenzraten von ernsten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen in den Studien waren niedrig (6,02 pro 1.000 Patientenjahre bei mit Liraglutid behandelten Patienten und 10,45 bei allen mit Vergleichspräparaten behandelten Patienten), gesicherte Schlussfolgerungen sind deshalb nicht möglich.

Immunogenität

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Liraglutid gegen Liraglutid gerichtete Antikörper bilden. Im Durchschnitt bildeten 8,6 % der Patienten Antikörper. Die Bildung von Antikörpern ist nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Liraglutid verbunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Victoza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Weitere klinische Daten

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) und Sitagliptin (ein DPP-4-Inhibitor, 100 mg) bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung mit Metformin unzureichend war (durchschnittliches HbA_{1c} 8,5 %), war Liraglutid in beiden Dosierungen der Behandlung mit Sitagliptin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,24 %, -1,50 % gegenüber -0,90 %, $p<0{,}0001$). Patienten, die mit Liraglutid behandelt wurden, zeigten eine signifikante Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (-2,9 kg und -3,4 kg gegenüber -1,0 kg, $p<0.0001$). Bei den mit Liraglutid behandelten Patienten trat zu einem größeren Anteil vorübergehende Übelkeit auf im Vergleich zu den mit Sitagliptin behandelten Patienten (20,8% und 27,1 % unter Liraglutid gegenüber 4,6 % unter Sitagliptin). Die HbA_{1c}-Senkung und die nach 26 Wochen der Behandlung mit Liraglutid (1,2 mg und 1,8 mg) beobachtete Überlegenheit gegenüber Sitagliptin wurden nach 52 Behandlungswochen aufrecht erhalten (-1,29 % und -1,51 % gegenüber -0,88 %, $p<0{,}0001$). Die Umstellung von Patienten von Sitagliptin auf Liraglutid nach 52 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,24 % und -0,45 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,07 und -0,67 bis -0,23) zum Zeitpunkt Woche 78, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung.

In einer offenen Studie, in der die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von einmal täglich 1,8 mg Liraglutid und zweimal täglich 10 µg Exenatid bei Patienten verglichen wurde, deren Blutzuckereinstellung mit Metfor-

min und/oder Sulfonylharnstoffen unzureichend war (durchschnittliches HbA_{1c} 8,3 %), war Liraglutid der Behandlung mit Exenatid hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} nach 26 Wochen statistisch signifikant überlegen (-1,12 % gegenüber -0,79 %; geschätzter Behandlungsunterschied: -0,33; 95 % KI: -0,47 bis -0,18). Mit Liraglutid erreichten im Vergleich mit Exenatid signifikant mehr Patienten ein HbA_{1c} unter 7 % (54,2 % gegenüber 43,4 %, p=0,0015). Beide Behandlungen resultierten in einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von näherungsweise 3 kg. Die Umstellung von Patienten von Exenatid auf Liraglutid nach 26 Behandlungswochen resultierte in einer zusätzlichen und statistisch signifikanten HbA_{1c}-Senkung (-0,32 %, 95 % KI: -0,41 bis -0,24) zum Zeitpunkt Woche 40, eine formale Kontrollgruppe stand jedoch nicht zur Verfügung. Während der 26 Wochen ereigneten sich 12 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 235 Patienten (5,1 %), die Liraglutid anwendeten, während bei 232 Patienten, die Exenatid anwendeten, 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (2,6 %). Bezüglich der von den Ereignissen betroffenen Systemorganklassen gab es kein konsistentes Muster.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Liraglutid nach subkutaner Gabe ist langsam, Maximalkonzentrationen werden 8-12 Stunden nach der Dosierung erreicht. Bei einer subkutanen Einzeldosis von 0,6 mg betrug die ermittelte maximale Liraglutid-Konzentration 9,4 nmol/l. Bei 1,8 mg Liraglutid erreichte die durchschnittliche Konzentration im Steady State ($AUC_{\tau/24}$) ca. 34 nmol/l. Die Liraglutid-Exposition stieg proportional mit der Dosis. Nach Gabe einer Einzeldosis Liraglutid betrug der intraindividuelle Variationskoeffizient für die AUC 11 %.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von Liraglutid liegt bei ungefähr 55 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Gabe beträgt 11-17 l. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Liraglutid ist 0,07 l/kg. Liraglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 98%).

Biotransformation

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [^{3}H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Nach einer Dosis [^{3}H]-Liraglutid wurde kein intaktes Liraglutid in Urin oder Fäzes nachgewiesen. Nur ein geringer Teil der eingesetzten Radioaktivität wurde als Liraglutid-verwandte Metabolite in Urin oder Fäzes ausgeschieden (6 % bzw. 5 %). Die Radioaktivität in Urin und Fäzes wurde hauptsächlich in den ersten 6-8 Tagen ausgeschieden und stimmte jeweils mit den drei Nebenmetaboliten überein.

Die mittlere Clearance nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis Liraglutid beträgt ungefähr 1,2 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten:

Ausgehend von Ergebnissen einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden und populationspharmakokinetischen Datenanalysen von Patienten (18 bis 80 Jahre) hat das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Geschlecht:

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen von männlichen und weiblichen Patienten und einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden hat das Geschlecht keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Ethnische Zugehörigkeit:

Ausgehend von Ergebnissen populationspharmakokinetischer Datenanalysen bei weißen, schwarzen, asiatischen und lateinamerikanischen Patienten hat die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid.

Adipositas:

Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass der Body Mass Index (BMI) keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Liraglutid hat.

Eingeschränkte Leberfunktion:

In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13-23 % vermindert.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50-80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30 – 50 ml/min) und schwerer (CrCl <30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33%, 14%, 27% bzw.

28% vermindert.
Ebenso wiesen Patienten mit Typ 2 Diabetes und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30 – 59 ml/min, siehe Abschnitt 5.1) in einer 26-wöchigen klinischen Studie eine 26% niedrigere Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mit normaler Nierenfunktion oder leichter Einschränkung der Nierenfunktion auf, die in einer separaten Studie eingeschlossen waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.
Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Victoza während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Victoza war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.
Bei Kaninchen wurden nach intraarterieller Injektion von Liraglutid leichte bis mittelschwere Blutung, Hautrötung und Schwellung an der Injektionsstelle beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Propylenglycol
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Werden Victoza Substanzen hinzugefügt, können diese zu einer Degradation von Liraglutid führen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Nach Anbruch: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Nicht in der Nähe des Gefrierfachs lagern.
Nach Anbruch: Unter 30ºC lagern, oder im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone aus Glas (Glasart I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem Stopfen (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polyolefin und Polyacetal.
Jeder Pen enthält 3 ml Lösung entsprechend 30 Dosen zu je 0,6 mg, 15 Dosen zu je 1,2 mg oder 10 Dosen zu je 1,8 mg.
Packungsgrößen zu 1, 2, 3, 5 oder 10 Fertigpens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Victoza darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht. Einmal gefrorenes Victoza darf nicht mehr verwendet werden.
Victoza kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg- Nadeln entwickelt.
Nadeln sind nicht enthalten.
Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern. Dies beugt Kontamination, Infektion und Austreten von Flüssigkeit vor. Außerdem wird dadurch eine genaue Dosierung sicherge-

stellt.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/529/001-005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Juni 2009 / 11. April 2014

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.