

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byesilor 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-like' peptide-1-analoog (GLP-1-analoog), (geproduceerd door chemische synthese).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing vrij van zichtbare deeltjes

De pH ligt tussen 7,5 en 8,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Byesilor is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten met een aanvankelijke BMI (Body Mass Index) van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie of obstructieve slaapapneu.

Behandeling met Byesilor moet worden gestaakt als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg niet ten minste 5% van zijn aanvankelijke lichaamsgewicht is kwijtgeraakt.

Adolescenten (≥ 12 jaar)

Byesilor kan worden gebruikt als toevoeging aan gezonde voeding en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing bij adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder met:

- obesitas (BMI overeenkomend met $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ voor volwassenen volgens internationale grenswaarden)* en
- lichaamsgewicht boven 60 kg.

Behandeling met Byesilor moet worden gestaakt en heroverwogen als de patiënt na 12 weken gebruik van de dagdosering van 3,0 mg of de maximaal verdraagbare dosis niet ten minste 4% van zijn BMI of van de BMI z-score (standaarddeviatiescore) is kwijtgeraakt.

* IOTF (*International Obesity Task Force*) BMI-grenswaarden voor obesitas naar geslacht tussen 12-18 jaar (zie tabel 1):

Tabel 1. IOTF BMI-grenswaarden voor obesitas naar geslacht tussen 12–18 jaar

Leeftijd (jaren)	BMI komt overeen met 30 kg/m ² voor volwassenen volgens internationale grenswaarden.	
	Mannen	Vrouwen
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De startdosis is 0,6 mg eenmaal daags. De dosis moet worden verhoogd naar 3,0 mg eenmaal daags in stappen van 0,6 mg met tussenpozen van ten minste één week om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verbeteren (zie tabel 2). Als verhoging naar de volgende dosisstap gedurende twee opeenvolgende weken niet wordt verdragen, moet worden overwogen de behandeling te staken. Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen.

Tabel 2. Schema voor dosisverhoging

	Dosis	Weken
Dosisverhoging 4 weken	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Onderhoudsdosis	3,0 mg	

Adolescenten (≥ 12 jaar)

Voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar dient een vergelijkbaar schema voor dosisverhoging te worden toegepast als voor volwassenen (zie tabel 2). De dosis moet worden verhoogd tot 3,0 mg (onderhoudsdosis) of tot de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Doseringen hoger dan 3,0 mg per dag worden niet aanbevolen.

Gemiste doses

Indien een dosis binnen 12 uur van de gebruikelijke toedieningstijd wordt gemist, moet de patiënt de dosis alsnog zo spoedig mogelijk toedienen. Indien er minder dan 12 uur resteert tot de volgende dosis, moet de patiënt de gemiste dosering niet toedienen en het eenmaaldaagse doseerschema hervatten bij de eerstvolgende geplande dosis. Een gemiste dosering mag niet gecompenseerd worden met de toediening van een extra dosis of met verhoging van de dosering.

Patiënten met diabetes mellitus type 2

Byesilor mag niet worden gebruikt in combinatie met een andere GLP-1-receptoragonist.

Bij het instellen van de behandeling met Byesilor, dient een dosisverlaging van gelijktijdig gebruikte insuline of insulinesecretagogen (zoals sulfonyleureumderivaten) te worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van de insuline of insulinesecretagogen aan te passen (zie rubriek 4.4).

Specifieke doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. De therapeutische ervaring bij patiënten van ≥ 75 jaar is beperkt en het gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Byesilor wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), waaronder patiënten met 'End-Stage' nierziekte (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Byesilor wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten van 12 jaar en ouder.

De veiligheid en werkzaamheid van Byesilor bij kinderen onder de 12 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Byesilor is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Byesilor wordt eenmaal daags toegediend op een willekeurig tijdstip, onafhankelijk van de maaltijden. Het moet worden geïnjecteerd in de buik, de dij of de bovenarm. De injectieplaats en het injectietijdstip kunnen zonder aanpassing van de dosis worden gewijzigd. Heeft de patiënt het beste tijdstip van de dag eenmaal bepaald dan heeft het echter de voorkeur dat Byesilor op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag wordt geïnjecteerd.

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

Patiënten met hartfalen

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

Specifieke doelgroepen

De veiligheid en werkzaamheid van liraglutide voor gewichtsbeheersing zijn niet vastgesteld bij patiënten:

- van 75 jaar of ouder,
- behandeld met andere producten voor gewichtsbeheersing,
- met obesitas secundair aan endocrinologische stoornissen, aan eetstoornissen of aan de behandeling met geneesmiddelen die gewichtstoename kunnen veroorzaken,
- met ernstige nierinsufficiëntie,
- met ernstige leverinsufficiëntie.

Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Omdat het gebruik van liraglutide voor gewichtsbeheersing niet is onderzocht bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie moet het met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

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 bestaat, moet het gebruik van liraglutide worden gestaakt. Als acute pancreatitis bevestigd is, moet niet opnieuw met liraglutide worden begonnen.

Cholelithiase en cholecystitis

In klinische studies voor gewichtsbeheersing zijn bij patiënten behandeld met liraglutide meer gevallen van cholelithiase en cholecystitis waargenomen dan bij patiënten behandeld met placebo. Het feit dat substantieel gewichtsverlies het risico op cholelithiase en daardoor cholecystitis kan doen toenemen, verklaarde slechts gedeeltelijk het hogere aantal gevallen bij gebruik van liraglutide. Cholelithiase en cholecystitis kunnen leiden tot ziekenhuisopname en cholecystectomy. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van cholelithiase en cholecystitis.

Schildklierandoening

In klinische studies bij diabetes mellitus type 2 werden schildklierbijwerkingen, zoals struma, gemeld in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierandoeningen. Liraglutide moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een schildklierandoening.

Hartslag

Een stijging in de hartfrequentie is waargenomen bij gebruik van liraglutide in klinische studies (zie rubriek 5.1). De hartfrequentie moet regelmatig worden gecontroleerd, in overeenstemming met de

gebruikelijke klinische praktijk. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van een verhoogde hartfrequentie (hartkloppingen of het gevoel van een snelkloppend hart in rust). Bij patiënten met een klinisch relevante blijvende stijging van de hartfrequentie in rust, moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt.

Dehydratie

Klachten en symptomen van dehydratie, waaronder nierinsufficiëntie en acuut nierfalen, werden gemeld bij patiënten die behandeld zijn met GLP-1-receptoragonisten. 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.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Patiënten met diabetes mellitus type 2 die liraglutide krijgen in combinatie met insuline en/of sulfonyleureumderivaat hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door een dosisverlaging van insuline en/of sulfonyleureumderivaat.

Pediatrische patiënten

Episoden van klinisch significante hypoglykemie zijn gemeld bij adolescenten (≥ 12 jaar) die werden behandeld met liraglutide. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van hypoglykemie en de toepasselijke maatregelen.

Hyperglykemie bij insuline-afhankelijke patiënten met diabetes mellitus

Bij patiënten met diabetes mellitus mag Byesilor niet worden gebruikt als een vervanger van insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Byesilor bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen 'natriumvrij'.

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 het cytochroom-P450 enzym (CYP450) en plasma-eiwitbinding.

Het licht vertragende effect van liraglutide op de maaglediging kan de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Interactiestudies hebben geen klinisch relevante absorptievertraging getoond, zodat geen dosisaanpassing is vereist.

Interactiestudies zijn uitgevoerd met 1,8 mg liraglutide. Het effect op de snelheid van maaglediging was gelijk voor liraglutide 1,8 mg en 3,0 mg, (paracetamol AUC_{0-300 min}). Enkele patiënten die met liraglutide werden behandeld, meldden ten minste één episode van ernstige diarree. Diarree kan de absorptie van gelijktijdig oraal 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 (internationale genormaliseerde ratio) aanbevolen.

Paracetamol (acetaminofen)

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 vereist bij gelijktijdig gebruik van paracetamol.

Atorvastatine

Liraglutide veranderde de blootstelling aan atorvastatine niet na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine 40 mg. Er is daarom geen dosisaanpassing voor atorvastatine vereist bij gelijktijdig gebruik met liraglutide. 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 vertraagd met 1,5 uur 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.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid 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 mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of liraglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat de overdracht van liraglutide en metaboliëten met een nauwe structurele verwantschap in de melk laag is. Niet-klinisch onderzoek heeft een aan de behandeling gerelateerde neonatale groeivermindering van zogende jonge ratten aangetoond (zie rubriek 5.3). Wegens gebrek aan ervaring mag Byesilor niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Afgezien van een lichte afname in het aantal levensvatbare innestelingen zijn in dieronderzoek geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Liraglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling met liraglutide kan echter duizeligheid optreden. Wanneer duizeligheid optreedt, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij deelname aan het verkeer of bij het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Liraglutide werd op veiligheid geëvalueerd in 5 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij 5.813 volwassen patiënten met overgewicht of obesitas en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit. Gastro-intestinale bijwerkingen waren de meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling (67,9%) (zie rubriek 'Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen').

Tabel met lijst van de bijwerkingen

In tabel 3 staan de bijwerkingen die zijn gemeld bij volwassenen. De bijwerkingen zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen gemeld bij volwassenen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypoglykemie*	dehydratie		
Psychische stoornissen		insomnia**			
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	duizeligheid dysgeusie			
Hartaandoeningen			tachycardie		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid braken diarree obstipatie	droge mond dyspepsie gastritis gastro-oesofageale refluxziekte bovenbuikpijn flatulentie oprisping abdominale distentie	pancreatitis*** vertraagde maaglediging* ***		Darmobstructie†
Lever- en galaandoeningen		cholelithiase***	cholecystitis** *		
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash	urticaria		
MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen				acuut nierfalen nierfunctie verminderd	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		reacties op de injectieplaats asthenie vermoeidheid	malaise		
Onderzoeken		verhoogde lipase verhoogde amylase			

*Hypoglykemie (op basis van zelf gemelde symptomen door patiënten en niet bevestigd door meting van bloedglucose) gemeld bij patiënten zonder diabetes mellitus type 2 en behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging. Zie rubriek 'Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen' voor meer informatie.

**Insomnia werd voornamelijk gezien tijdens de eerste 3 maanden van behandeling.

***Zie rubriek 4.4.

****Uit gecontroleerde klinische fase 2-, 3a- en 3b-studies.

†ADR (Adverse Drug Reaction) afkomstig van postmarketingbronnen.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Hypoglykemie bij patiënten zonder diabetes mellitus type 2

In klinische studies bij patiënten met obesitas of overgewicht zonder diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging, zijn geen ernstige hypoglykemische episoden gemeld (waarbij hulp van derden nodig was). Symptomen van hypoglykemische episoden werden gemeld door 1,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en door 1,1% van de patiënten behandeld met placebo; deze episoden werden echter niet bevestigd door bloedglucosemetingen. De meeste episoden waren mild van aard.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

In een klinische studie bij patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met liraglutide in combinatie met dieet en lichaamsbeweging, werd ernstige hypoglykemie (waarbij hulp van derden nodig was) gemeld door 0,7% van de patiënten behandeld met liraglutide en alléén bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met sulfonylureumderivaten. Bij deze patiënten werd ook gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie gemeld door 43,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en 27,3% van de patiënten behandeld met placebo. Van de patiënten die niet gelijktijdig met sulfonylureumderivaten werden behandeld, maakte 15,7% van de patiënten behandeld met liraglutide en 7,6% van de patiënten behandeld met een placebo melding van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemische episoden (gedefinieerd als plasmaglucose $\leq 3,9$ mmol/l in combinatie met symptomen).

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 behandeld met insuline

In een klinische studie bij patiënten met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 die werden behandeld met insuline en liraglutide 3,0 mg/dag in combinatie met dieet en lichaamsbeweging en maximaal 2 OAD's was ernstige hypoglykemie gemeld (waarbij hulp van derden nodig was) bij 1,5% van de patiënten behandeld met liraglutide 3,0 mg/dag. In deze studie werd bij 47,2% van de patiënten die behandeld werden met liraglutide 3,0 mg/dag en bij 51,8% van de patiënten die behandeld werden met placebo gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie (gedefinieerd als plasmaglucose $\leq 3,9$ mmol/l in combinatie met symptomen) gemeld. Van de patiënten die gelijktijdig met sulfonylureumderivaten werden behandeld, maakte 60,9% van de patiënten behandeld met liraglutide 3,0 mg/dag en 60,0% van de patiënten behandeld met een placebo melding van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemische episoden.

Gastro-intestinale bijwerkingen

De meeste gastro-intestinale bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en voorbijgaand van aard, en de meeste leidden niet tot staken van de behandeling. De bijwerkingen deden zich meestal voor tijdens de eerste weken van behandeling en namen bij voortzetting van de behandeling binnen enkele dagen of weken af.

Patiënten ≥ 65 jaar ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale klachten bij behandeling met liraglutide.

Acuut nierfalen

Bij patiënten behandeld met GLP-1-receptoragonisten zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld. De meeste meldingen betroffen patiënten die last hadden van misselijkheid, braken of diarree met volumedepletie als gevolg (zie rubriek 4.4).

Allergische reacties

Een klein aantal gevallen van anafylactische reacties met symptomen zoals hypotensie, palpitaties, dyspneu en oedeem zijn gemeld na het in de handel brengen van liraglutide. Anafylactische reacties zijn potentieel levensbedreigend. Als het vermoeden bestaat van een anafylactische reactie moet de behandeling met liraglutide worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.3)

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met liraglutide. Deze reacties waren meestal mild en voorbijgaand van aard en de meeste verdwenen tijdens het voortzetten van de behandeling.

Tachycardie

In klinische studies werd tachycardie gemeld bij 0,6% van de patiënten behandeld met liraglutide en bij 0,1% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste episoden waren mild of matig ernstig van aard. De episoden stonden op zichzelf en de meeste verdwenen tijdens het voortzetten van de behandeling vanzelf.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie uitgevoerd bij adolescenten van 12 tot 18 jaar met obesitas werden 125 patiënten blootgesteld aan liraglutide gedurende 56 weken.

Over het algemeen waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de adolescenten met obesitas vergelijkbaar met die waargenomen bij de volwassen populatie. Braken kwam tweemaal zo vaak voor bij adolescenten in vergelijking met volwassenen.

Het percentage patiënten dat ten minste één episode van klinisch significante hypoglykemie meldde, was hoger met liraglutide (1,6%) vergeleken met placebo (0,8%). Tijdens het onderzoek traden geen ernstige hypoglykemische episodes op.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies en na het in de handel brengen zijn overdoseringen met liraglutide gemeld van maximaal 72 mg (24 maal de aanbevolen dosis voor gewichtsbeheersing). Meldingen betroffen ernstige misselijkheid, ernstig braken 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-1agonisten (GLP-1-agonisten).

ATC-code: A10BJ02.

Werkingsmechanisme

Liraglutide is een geacyleerd humaan glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) analoog met 97% aminozuursequentiehomologie met endogeen humaan GLP-1. Liraglutide bindt zich aan de GLP-1-receptor (GLP-1R) en activeert deze.

GLP-1 speelt een fysiologische rol bij de regulatie van eetlust en voedselinname, maar het precieze werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk. In dierstudies heeft perifere toediening van liraglutide geleid tot opname in specifieke hersendelen die betrokken zijn bij het reguleren van de eetlust, waarbij liraglutide via specifieke activatie van de GLP-1R het verzadigingsgevoel verhoogde en belangrijke hongersignalen verminderde, en leidde op die manier 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 aanwezige plaques.

Farmacodynamische effecten

Liraglutide verlaagt het lichaamsgewicht bij mensen voornamelijk door verlies van vetmassa waarbij de relatieve afname van visceraal vet groter is dan onderhuids vetverlies. Liraglutide reguleert de eetlust door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van trek en honger te verlagen, waardoor een verlaging van de voedselinname wordt bereikt. Liraglutide leidt niet tot een hoger energieverbruik vergeleken met placebo.

Liraglutide stimuleert de insulinesecretie en verlaagt de glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier wat leidt tot verlaging van nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. De glucoseverlaging is geprononceerder bij patiënten met prediabetes en diabetes dan bij patiënten met normoglykemie. Klinische studies suggereren dat liraglutide de bètacelfunctie verbetert en handhaaft, volgens HOMA-B en de pro-insuline/insulineratio.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van liraglutide voor gewichtsbeheersing in combinatie met een lagere calorie-inname en verhoogde lichamelijke activiteit zijn onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies bij in totaal 5.358 volwassen patiënten.

- **Studie 1 (SCALE obesitas & prediabetes - 1839):** een totaal van 3.731 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) en dyslipidemie en/of hypertensie werden ingedeeld op hun prediabetes status ten tijde van screening en op hun BMI-uitgangswaarde ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ of $<30 \text{ kg/m}^2$). Alle 3.731 patiënten werden gerandomiseerd naar 56 weken behandeling. De 2.254 patiënten met status prediabetes ten tijde van screening werden gerandomiseerd naar 160 weken behandeling. Beide behandelperioden werden gevolgd door een 12-weken durende geneesmiddel-/placebovrije observationele follow-upperiode. Leefstijlinterventie in de vorm van een energiebeperkt dieet en lichaamsbeweging onder begeleiding, vormde de achtergrondbehandeling bij alle patiënten. Het 56-weken durende deel van studie 1 beoordeelde het gewichtsverlies bij alle 3.731 gerandomiseerde patiënten (2.590 voltooiden de studie). Het 160-weken durende deel van studie 1 beoordeelde de tijd tot de aanvang van diabetes type 2 bij de 2.254 gerandomiseerde patiënten met status prediabetes (1.128 voltooiden de studie).
- **Studie 2 (SCALE diabetes - 1922):** een studie van 56 weken waarin het gewichtsverlies werd onderzocht bij 846 gerandomiseerde patiënten (628 voltooiden de studie) met obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende glykemische controle. (HbA_{1c} bereik 7–10%). De voorafgaande behandeling bij aanvang van de studie was ofwel alleen dieet en lichaamsbeweging, ofwel metformine, een sulfonyleureumderivaat of een glitazon als monotherapie of een combinatie van deze geneesmiddelen.
- **Studie 3 (SCALE slaapapneu - 3970):** een studie van 32 weken waarin de ernst van slaapapneu en gewichtsverlies werd onderzocht bij 359 gerandomiseerde patiënten (276 voltooiden de studie) met obesitas en matig ernstige of ernstige obstructieve slaapapneu.
- **Studie 4 (SCALE onderhoud - 1923):** een studie van 56 weken waarin behoud van lichaamsgewicht en gewichtsverlies werd onderzocht bij 422 gerandomiseerde patiënten (305 voltooiden de studie) met obesitas of overgewicht met hypertensie of dyslipidemie na een voorafgaand gewichtsverlies van $\geq 5\%$ op een caloriearm dieet.

Lichaamsgewicht

Superieure gewichtsafname werd bereikt met liraglutide in vergelijking met placebo bij patiënten met obesitas/overgewicht in alle onderzochte studiepopulaties. In alle studiepopulaties bereikten meer

patiënten $\geq 5\%$ en $> 10\%$ gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo (tabellen 4–6). In het 160-weken durende deel van studie 1 trad het gewichtsverlies voornamelijk op in het eerste jaar en hield gedurende 160 weken aan. In studie 4 behielden meer patiënten het gewichtsverlies van vóór het instellen van de behandeling met liraglutide dan met placebo (respectievelijk 81,4% en 48,9%). Specifieke gegevens over gewichtsverlies, respondenten, tijdsduur en cumulatieve distributie van gewichtsverandering (%) voor de studies 1-4 worden weergegeven in de tabellen 4-8 en de afbeeldingen 1, 2 en 3.

Gewichtsverlies na 12 weken behandeling met liraglutide (3,0 mg)

Vroege respondenten werden gedefinieerd als patiënten die $\geq 5\%$ gewichtsverlies behaalden na 12 weken behandeling met de weken behandeling met liraglutide (dosisverhogingsschema van 4 weken en onderhoudsdosis van 12 weken). In het 56 weken durende deel van studie 1 behaalde 67,5% van de patiënten $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken. In studie 2 behaalde 50,4% van de patiënten $\geq 5\%$ gewichtsverlies na 12 weken. Bij voortzetting van de behandeling met liraglutide, wordt bij 86,2% van deze vroege respondenten een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ voorspeld en bij 51% een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ na 1 jaar behandeling. Het voorspelde gemiddelde gewichtsverlies bij vroege respondenten na 1 jaar behandeling is 11,2% ten opzichte van hun gewicht bij aanvang (9,7% voor mannen en 11,6% voor vrouwen). Van de patiënten die een gewichtsverlies van $< 5\%$ behaalden na 12 weken behandeling met liraglutide, is het percentage patiënten dat geen gewichtsverlies van $\geq 10\%$ behaalde na 1 jaar behandeling 93,4%.

Glykemische controle

Behandeling met liraglutide verbeterde significant de glykemische parameters in alle subgroepen met normoglykemie, prediabetes en diabetes mellitus type 2. In het 56-weken durende deel van studie 1 ontwikkelden minder patiënten behandeld met liraglutide diabetes mellitus type 2 dan patiënten behandeld met placebo (0,2% vs. 1,1%). Bij meer patiënten met status prediabetes bij aanvang was er geen sprake meer van prediabetes vergeleken met behandeling met placebo (69,2% vs. 32,7%). In het 160-weken durende deel van studie 1 was het primaire effectiviteitseindpunt het aantal patiënten met aanvang van diabetes mellitus type 2, dit werd beoordeeld als de tijd tot aanvang van diabetes mellitus type 2. Bij week 160, terwijl ondertussen een behandeling gevolgd werd, werd bij 3% van de met liraglutide behandelde en bij 11% van de met placebo behandelde patiënten de diagnose diabetes mellitus type 2 gesteld. De geschatte tijd tot vaststelling van aanvang van diabetes mellitus type 2 was bij patiënten behandeld met 3,0 mg liraglutide 2,7 maal langer dan met placebo (95% betrouwbaarheidsinterval van [1,9; 3,9]). De hazard ratio voor het risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 was 0,2 voor liraglutide vergeleken met placebo.

Cardiometabole risicofactoren

Bij behandeling met liraglutide was de verbetering van de systolische bloeddruk en tailleomtrek significant hoger dan bij behandeling met placebo (tabel 4, 5 en 6).

Apneu-hypopneu-index (AHI)

Behandeling met liraglutide verlaagde significant de ernst van obstructieve slaapapneu zoals vastgesteld door de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de AHI in vergelijking met placebo (tabel 7).

Tabel 4. Studie 1: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht, glykemische en cardiometabole parameters in week 56

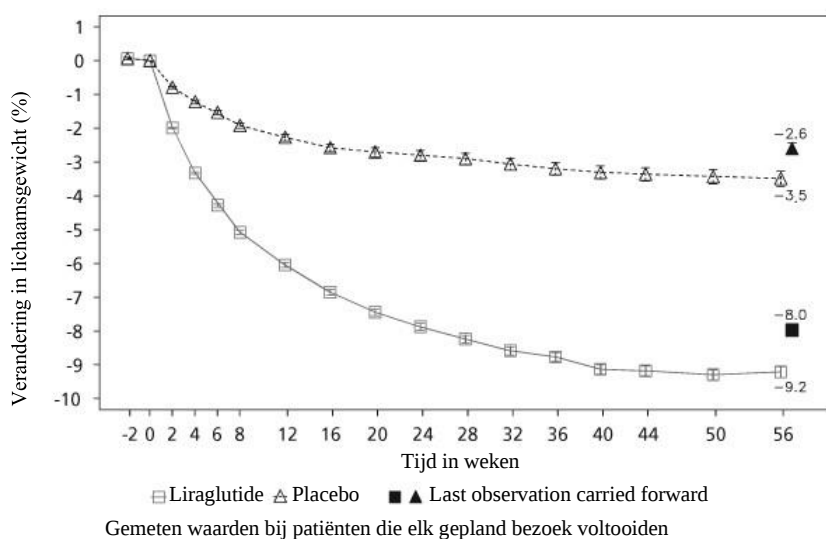
	Liraglutide (n=2437)		placebo (n=1225)		Liraglutide placebo	vs.
Lichaamsgewicht						
Uitgangswaarde, kg (SD)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-	
Gemiddelde verandering in week 56, % (95% BI)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)	
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95% BI)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)	
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)	
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)	
Glykemie en cardiometabole factoren						
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring		
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)	
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)	
Systolische bloeddruk, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)	
Diastolische bloeddruk, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)	
Tailleomtrek, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)	

Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA_{1c}, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van ≥ 5/> 10% worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. * p< 0,05. ** p< 0,0001. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucose. SD=standaarddeviatie.

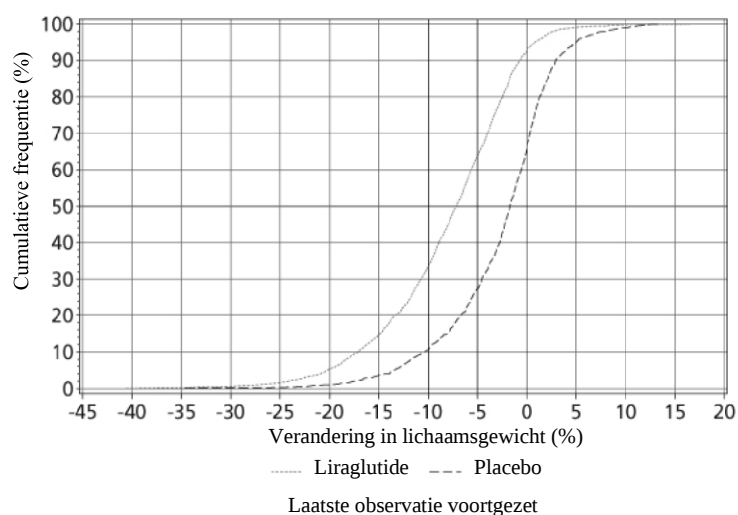
Tabel 5. Studie 1: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in het lichaamsgewicht, glykemische status en cardiometabole parameters in week 160

	Liraglutide (n=1472)	Placebo (n=738)	Liraglutide vs. placebo		
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Gemiddelde verandering in week 160, % (95% BI)	-6,2	-1,8	- 4.3** (-4,9; -3,7)		
Gemiddelde verandering in week 160, kg (95% BI)	-6,5	-2,0	-4.6** (-5,3; -3,9)		
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 160, % (95% BI)	49,6	23,4	3.2** (2,6; 3,9)		
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 160, % (95% BI)	24,4	9,5	3.1** (2,3; 4,1)		
Glykemie en cardiometabole factoren					
	Uitgangs- waarde	Verande- ring	Uitgangs- waarde	Verande- ring	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Systolische bloeddruk, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Diastolische bloeddruk, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Tailleomtrek, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA_{1c}, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden. Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 160 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingstegenstellingen in week 160 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucose. SD=standaarddeviatie.



Afbeelding 1. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht (%) in de tijd in studie 1 (0-56 weken)



Afbeelding 2. Cumulatieve distributie van gewichtsverandering (%) na 56 weken behandeling in studie 1

Tabel 6. Studie 2: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht, glykemische en cardiometabole parameters in week 56

Liraglutide (n=412) placebo (n=211)			Liraglutide vs. placebo		
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Gemiddelde verandering in week 56, % (95% BI)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95% BI)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glykemie en cardiometabole factoren	Uitgangswaarde	Verandering	Uitgangswaarde	Verandering	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Systolische bloeddruk, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Diastolische bloeddruk, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Tailleomtrek, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; 2,2)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden voor lichaamsgewicht, HbA_{1c}, FPG, bloeddruk en tailleomtrek zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ $> 10\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. FPG=nuchtere plasmaglucose. SD=standaarddeviatie.

Tabel 7. Studie 3: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht en apneu-hypopneu-index in week 32

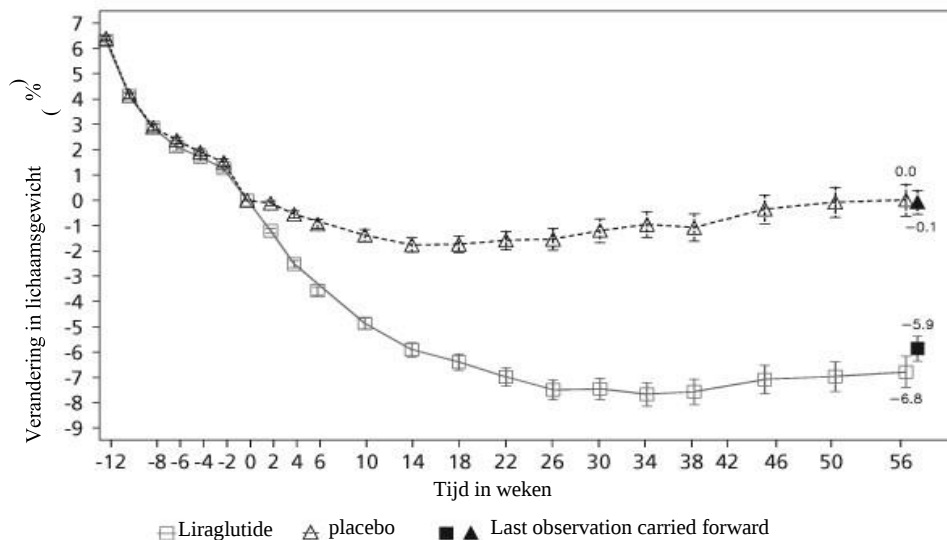
	Liraglutide (n=180)	Placebo (n=179)	Liraglutide vs. placebo		
Lichaamsgewicht					
Uitgangswaarde, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Gemiddelde verandering in week 32, % (95% BI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Gemiddelde verandering in week 32, kg (95% BI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Percentage patiënten met verlies van ≥ 5% lichaamsgewicht in week 32, % (95% BI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Percentage patiënten met verlies van > 10% lichaamsgewicht in week 32, % (95% BI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Uitgangs- waarde	Veran- dering	Uitgangs- waarde	Veran- dering	
Apneu-hypopneu-index, episoden/uur	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 32 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 32 zijn geschatte behandelingsverschillen (95% BI). Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. SD=standaarddeviatie.

Tabel 8. Studie 4: Veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde in lichaamsgewicht in week 56

	Liraglutide (n=207)	Placebo (n=206)	Liraglutide vs. placebo
Uitgangswaarde, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95% BI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95% BI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Percentage patiënten met verlies van $\geq 5\%$ lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Percentage patiënten met verlies van $> 10\%$ lichaamsgewicht in week 56, % (95% BI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Volledige analyseset. De uitgangswaarden zijn gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandelingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandelingsverschillen. Voor het deel van de patiënten met een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ worden geschatte odds ratio's getoond. Ontbrekende waarden na de uitgangswaarde werden ingevoerd met de analysemethode 'Last observation carried forward'. ** $p < 0,0001$. BI=betrouwbaarheidsinterval. SD=standaarddeviatie.



Gemeten waarden bij patiënten die elk gepland bezoek voltooiden

Afbeelding 3. Verandering t.o.v. randomisatie (week 0) in lichaamsgewicht (%) in tijd in studie 4

Voorafgaand aan week 0 werden patiënten alleen behandeld met een caloriearm dieet en lichaamsbeweging. In week 0 werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met liraglutide of placebo.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met liraglutide antilichamen tegen liraglutide ontwikkelen. In klinische studies ontwikkelde 2,5% van de patiënten behandeld met liraglutide antilichamen tegen liraglutide. De vorming van antilichamen is niet in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid van liraglutide.

Cardiovasculaire evaluatie

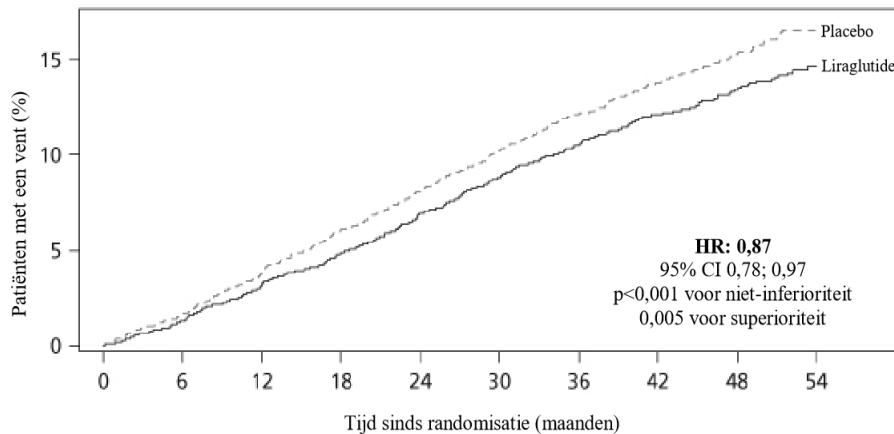
Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen werden beoordeeld door een externe onafhankelijke groep deskundigen en gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en cardiovasculair overlijden. In alle klinische langetermijnstudies met liraglutide werden 6 ernstige cardiovasculaire bijwerkingen vastgesteld bij patiënten behandeld met liraglutide en 10 bij patiënten behandeld met placebo. De risicoverhouding en 95% BI is 0,33 [0,12; 0,90] voor liraglutide versus placebo. Een gemiddelde stijging in hartfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde met 2,5 slagen per minuut (variërend tussen de verschillende studies van 1,6 tot 3,6 slagen per minuut) is waargenomen in klinische fase 3-studies met liraglutide. De hartfrequentie was na ongeveer 6 weken het hoogst. Het klinische langetermijneffect van deze gemiddelde stijging in hartfrequentie is niet vastgesteld. De verandering in hartfrequentie was omkeerbaar nadat behandeling met liraglutide werd gestaakt (zie rubriek 4.4).

De Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) studie includeerde 9.340 patiënten met onvoldoende gereguleerd diabetes mellitus type 2. Bij de overgrote meerderheid hiervan was een cardiovasculaire aandoening vastgesteld. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel liraglutide op een dagelijkse dosis tot 1,8 mg (4.668) of aan placebo (4.672), beide met op de achtergrond standaardbehandeling.

De duur van de observatie was tussen 3,5 en 5 jaar. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². De gemiddelde HbA_{1c} uitgangswaarde was 8,7 en deze was na 3 jaar verbeterd bij 1,2% van de patiënten toegewezen aan liraglutide en bij 0,8% van de patiënten

toegewezen aan placebo. 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 verlaagde significant het aantal ernstige cardiovasculaire aandoeningen (primair eindpunt events, MACE) versus placebo (3,41 versus 3,90 per 100 patiëntjaren observatie bij respectievelijk liraglutide en placebogroepen) met een risicovermindering van 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% BI] (p=0,005) (zie Afbeelding 4).



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

FAS: volledige analyse-set

Afbeelding 4: Kaplan Meier plot van tijd tot eerste MACE – FAS populatie

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met liraglutide in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de behandeling van obesitas (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

In een dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Liraglutide versus placebo op gewichtsverlies bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met obesitas werden vergeleken, was liraglutide superieur aan placebo wat betreft gewichtsafname (beoordeeld als BMI-standaarddeviatiescore) na 56 weken behandeling (tabel 9).

Een BMI-verlaging van $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ werd door een groter deel van de patiënten bereikt met liraglutide dan met placebo. Ook was er een grotere verlaging van gemiddelde BMI en gemiddeld lichaamsgewicht (tabel 9). Na een follow-up periode van 26 weken zonder studiemedicatie werd gewichtstoename waargenomen bij liraglutide versus placebo (tabel 9).

Tabel 9 Studie 4180: Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht en BMI in week 56 en verandering in BMI SDS van week 56 tot week 82

	Liraglutide (N=125)	placebo (N=126)	Liraglutide vs. placebo
BMI SDS			
Uitgangswaarde, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Gemiddelde verandering in week 56 (95% BI)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Week 56, BMI SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Gemiddelde verandering van week 56 tot 82, BMI SDS (95% BI)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Lichaamsgewicht			
Uitgangswaarde, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Gemiddelde verandering in week 56, % (95% BI)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Gemiddelde verandering in week 56, kg (95% BI)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
BMI			
Uitgangswaarde, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Gemiddelde verandering in week 56, kg/m ² (95% BI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Percentage patiënten met $\geq 5\%$ verlaging van de BMI-uitgangswaarde in week 56, % (95% BI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Percentage patiënten met $\geq 10\%$ verlaging van de BMI-uitgangswaarde in week 56, % (95% BI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Volledige analyseset. Voor BMI SDS, lichaamsgewicht en BMI zijn uitgangswaarden gemiddelden, veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in week 56 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandlingscontrasten in week 56 zijn geschatte behandlingsverschillen. Voor BMI SDS is de waarde in week 56 gemiddelden, veranderingen van week 56 naar week 82 zijn geschatte gemiddelden (kleinste kwadraten) en behandlingscontrasten in week 82 zijn geschatte behandlingsverschillen. Voor het percentage patiënten dat $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ BMI-uitgangswaarde verliest, worden geschatte odds ratio's weergegeven. Ontbrekende waarnemingen werden ingevoerd vanuit de placebo-arm op basis van J2R (*Jump to reference*) meervoudige (x100) imputatie benadering.

*p < 0,01, **p < 0,001. BI = betrouwbaarheidsinterval. SD = standaarddeviatie.

Op basis van verdraagbaarheid bleven 103 patiënten (82,4%) na dosisverhoging op een dosis van 3,0 mg, bleven 11 patiënten (8,8%) na dosisverhoging op een dosis van 2,4 mg, bleven 4 patiënten (3,2%) na dosisverhoging op een dosis van 1,8 mg, bleven 4 patiënten (3,2%) na dosisverhoging op een dosis van 1,2 mg, en bleven 3 patiënten (2,4%) op een dosis van 0,6 mg.

Na 56 weken behandeling werden geen effecten op de groei of puberale ontwikkeling gevonden.

Een 16-weken dubbelblinde, 36 weken open-labelstudie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide bij pediatrische patiënten met het Prader-Willi-syndroom en obesitas te evalueren. De studie includeerde 32 patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar oud (deel A) en 24 patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar oud (deel B). De patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met liraglutide of placebo. Patiënten met een lichaamsgewicht onder 45 kg begonnen dosisverhoging met een lagere dosis; 0,3 mg in plaats van 0,6 mg en de dosis werd verhoogd tot een maximale dosis van 2,4 mg.

Het verwachte behandelingsverschil op basis van de gemiddelde BMI SDS na 16 weken (deel A: -0,20 versus -0,13, deel B: -0,50 versus -0,44) en 52 weken (deel A: -0,31 versus -0,17, deel B: -0,73 versus -0,67) was vergelijkbaar tussen liraglutide en placebo. Er werden in de studie geen extra veiligheidsoverwegingen gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van liraglutide na subcutane toediening is traag. Maximale concentraties worden ongeveer 11 uur na toediening bereikt. De gemiddelde steady-state-concentratie van liraglutide ($AUC_{\tau/24}$) was circa 31 nmol/l bij obese patiënten (BMI 30-40 kg/m²) na toediening van 3 mg liraglutide. Blootstelling aan liraglutide nam proportioneel toe met de dosis. De absolute biologische beschikbaarheid van liraglutide na subcutane toediening bedraagt ongeveer 55%.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume na subcutane toediening bedraagt 20-25 l (voor personen met een gewicht van ongeveer 100 kg). Liraglutide wordt in grote mate (> 98%) gebonden aan plasma-eiwit.

Biotransformatie

Gedurende 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis [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).

Eliminatie

Liraglutide wordt endogeen gemetaboliseerd op een vergelijkbare manier als grote eiwitten, zonder een specifiek orgaan als belangrijkste eliminatieweg. 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 liraglutide bedraagt ca. 0,9-1,4 l/uur met een eliminatiehalfwaardetijd van ca. 13 uur.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

Op basis van de resultaten van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens over patiënten met obesitas of overgewicht (18 tot 82 jaar), had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van liraglutide. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Geslacht

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyses, hadden vrouwen een 24% lagere voor gewicht gecorrigeerde liraglutideklaring dan mannen. Op basis van blootstellingsgegevens is een dosisaanpassing voor geslacht niet nodig.

Ras

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

Lichaamsgewicht

De blootstelling aan liraglutide neemt af met een toename in de uitgangswaarde van het lichaamsgewicht. De dagelijkse dosis liraglutide van 3,0 mg zorgde voor adequate systemische blootstelling in het bereik van lichaamsgewicht tussen 60-234 kg dat in de klinische studies op blootstellingsrespons werd onderzocht. De blootstelling aan liraglutide is niet onderzocht bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 234 kg.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van liraglutide werd geëvalueerd bij patiënten met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in een studie met een enkelvoudige dosis (0,75 mg). Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen. De blootstelling was significant lager (44%) bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore > 9).

Nierinsufficiëntie

De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie in een studie met een enkelvoudige dosis (0,75 mg). Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met respectievelijk 33%, 14%, 27% en 26% bij patiënten met lichte (creatinineklaring, CrCl 50-80 ml/min), matig ernstige (CrCl 30-50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met "End-stage"-nierziekte die werden gedialyseerd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen voor liraglutide 3,0 mg werden beoordeeld in klinische studies bij adolescente patiënten met obesitas in de leeftijd 12 tot 18 jaar (134 patiënten, lichaamsgewicht 62-178 kg). De blootstelling aan liraglutide bij adolescenten (leeftijd 12 tot 18 jaar) was gelijk aan die van volwassenen met obesitas.

Farmacokinetische eigenschappen werden ook beoordeeld in een klinisch-farmacologische studie bij pediatrische patiënten met obesitas in de leeftijd van respectievelijk 7-11 jaar (13 patiënten, lichaamsgewicht 54-87 kg).

Blootstelling samenhangend met 3,0 mg liraglutide werd vergelijkbaar bevonden tussen kinderen van 7 tot 11 jaar, adolescenten en volwassen patiënten met obesitas, na correctie voor lichaamsgewicht.

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 twee-jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-letale 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 worden uitgesloten. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Dieronderzoeken duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid maar wel op een licht verhoogde, vroege embryosterfte bij de hoogste dosis. Toediening van liraglutide halverwege

de zwangerschap verminderde het gewicht van de moeder en de foetusgroei, met gelijksoortige effecten op de ribben bij ratten en skeletverandering bij konijnen. De neonatale groei verminderde bij ratten die werden blootgesteld aan liraglutide. Dit duurde voort in de periode na het spenen in de groep die de hoogste dosis kreeg. Het is onbekend of de verminderde groei van de jongen wordt veroorzaakt door een lagere melkinname door een direct GLP-1-effect of door een verminderde melkproductie bij de moeder door een verminderde calorie-inname.

Bij jonge ratten veroorzaakte liraglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel mannetjes als vrouwtjes bij klinisch relevante blootstellingen. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en voortplantingscapaciteit van beide geslachten, of op het vermogen van de vrouwtjes om de zwangerschap te behouden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Propyleenglycol (E1520)
Fenol
Zoutzuur geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan Byesilor 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

2 jaar

Na ingebruikname: 1 maand

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Na ingebruikname: Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C–8°C).
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Byesilor wordt geleverd als een kleurloos type I glazen patroon met bromobutylrubberen plunjerstop, gemonteerd in een peninjector, met een lichtblauw behuizingsonderdeel met paarse knop en een witte dosisinstelknop met grijze schroefdop.

Elke pen bevat 3 ml oplossing, die 30 doses van 0,6 mg of 15 doses van 1,2 mg of 10 doses van 1,8 mg of 7 doses van 2,4 mg of 6 doses van 3,0 mg levert.

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 3 of 5 of 10 (2x5) multiverpakking voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing mag niet worden gebruikt als deze er niet helder en kleurloos of nagenoeg kleurloos, is.

Byesilor dient niet meer te worden gebruikt als het bevroren is geweest.

Byesilor kan worden toegediend met naalden tot een lengte van 8 mm en zo dun als 32G. De pen is ontworpen voor gebruik met wegwerpnaalden.

Naalden worden niet meegeleverd.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

RVG 131981

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST