

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE
EN DISPOSITIVO PREENLLENADO

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 28 FEB 2012 </div>
N° Ref.: RF283784/11
N° Registro: F-19261/12
Firma Profesional:

Nombre del medicamento

Victoza[®] solución inyectable 6 mg/mL en ~~pluma precargada~~ **dispositivo prellenado**.

Composición cualitativa y cuantitativa

Un mL de solución contiene 6 mg de liraglutide*. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutide en 3 mL.

* Péptido-1 análogo de glucagón humano (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Para una lista completa de excipientes, véase Detalles farmacéuticos.

Forma farmacéutica

Solución inyectable en ~~una pluma precargada~~ **dispositivo prellenado** (inyección).

Solución clara, incolora e isotónica; pH= 8.15.

Detalles clínicos**Indicaciones terapéuticas**

Victoza[®] está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para lograr el control glucémico:

En combinación con:

- Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina o sulfonilurea.

En combinación con:

- Metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidinediona en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento dual.

Posología y método de administración**Posología**

La dosis inicial es 0.6 mg de liraglutide diariamente. Después de al menos una semana, la dosis debe aumentarse a 1.2 mg. Se prevé que algunos pacientes se benefician con un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg, y con base en la respuesta clínica, después de al menos una semana la dosis puede aumentarse a 1.8 mg para mejorar aún más el control glucémico. Dosis diarias por arriba de 1.8 mg no son recomendables.

Victoza[®] puede agregarse a la terapia de metformina actual o a una combinación de metformina y tiazolidinediona. La dosis actual de metformina y tiazolidinediona puede continuarse sin cambio.

Victoza[®] puede agregarse a la terapia actual de sulfonilurea o a una combinación de metformina y sulfonilurea.

Cuando Victoza[®] se agrega a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

No es necesario auto-monitorear los niveles de glucosa en plasma para ajustar la dosis de Victoza[®]. Sin embargo, el auto-monitoreo de glucosa en plasma puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Poblaciones especiales

Ancianos (> 65 años): No se requiere ajuste de dosis con base en la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada (véase Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve. Se cuenta con experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada. Victoza[®] puede no ser recomendada actualmente para usarse en pacientes con insuficiencia renal aguda, incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (véase Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática: La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada actualmente como para recomendar su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (véase Propiedades farmacocinéticas).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Populación pediátrica: No se recomienda el uso de Victoza® en niños por debajo de 18 años debido a falta de datos.

Método de administración

Victoza® se administra una vez al día en cualquier momento del día, independientemente de las comidas y puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, muslo o brazo superior. El sitio y momento de inyección puede cambiarse sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Victoza® se inyecte alrededor de la misma hora del día, una vez que se haya elegido el momento más conveniente. Para instrucciones adicionales de administración (véase Precauciones especiales para desecho y manejo). Victoza® **no** debe administrarse intravenosa o intramuscularmente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Victoza® no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Victoza® no es un sustituto para la insulina. No se debe discontinuar la insulina en pacientes que dependan de insulina.

Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA.

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética y Victoza® y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes. El uso de Victoza® está asociado con reacciones adversas gastrointestinales pasajeras, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

El uso de otros análogos GLP-1 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis. Ha habido pocos casos reportados de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes sobre el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y grave. En caso de sospecharse pancreatitis, se debe discontinuar la terapia con Victoza® y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Se han reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de calcitonina en plasma, papaveras y neoplasma tiroideo en estudios clínicos, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente (véase Efectos indeseables).

Se debe advertir a los pacientes tratados con Victoza® sobre el riesgo potencial de deshidratación relacionado con efectos secundarios gastrointestinales para que tomen precauciones y eviten la depleción de fluidos. Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea pueden encontrarse en mayor riesgo de hipoglucemia (véase Efectos indeseables). El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse reduciendo la dosis de sulfonilurea.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, liraglutide ha mostrado muy bajo potencial de verse involucrada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con citocromo P450 y unión a proteínas plasmáticas.

El pequeño retraso de depleción gástrica con liraglutide puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. Estudios de interacción no han mostrado ningún retraso relevante de absorción. Pocos pacientes tratados con Victoza® han reportado al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede afectar la absorción de medicamentos orales concomitantes.

Paracetamol

Liraglutide no cambia la exposición total de paracetamol tras una dosis sencilla de 1000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó 31% y la $t_{máx}$ media se retrasó hasta por 15 minutos. No se requiere ajuste de dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Liraglutide no cambió la exposición total de atorvastatina en un grado clínicamente relevante tras administración de dosis sencilla de atorvastatina 40 mg. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosis de atorvastatina al administrarse con liraglutide. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó 38% y la $t_{máx}$ media se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutide.

Griseofulvina

Liraglutide no cambió la exposición total de griseofulvina tras administración de una dosis sencilla de griseofulvina 500 mg. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó 37% mientras que la $t_{máx}$ media no cambió. No se requieren ajustes de dosis de griseofulvina y de otros compuestos con baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

Una administración de dosis sencilla de digoxina 1 mg con liraglutide resultó en una reducción del ABC de digoxina en 16%; disminución de $C_{máx}$ de 31%. El tiempo medio de digoxina hasta su máxima concentración ($t_{máx}$) se retrasó de 1 h a 1.5 h. No se requieren ajustes de digoxina con base en estos resultados.

Lisinopril

Una administración sencilla de lisinopril 20 mg con liraglutide resultó en una reducción del ABC de lisinopril de 15%; la $C_{máx}$ disminuyó 27%. El $t_{máx}$ medio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutide. No se requieren ajustes de lisinopril con base en estos resultados.

Anticonceptivos orales

Liraglutide disminuyó la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel en 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una dosis sencilla de un producto anticonceptivo oral. El $t_{máx}$ disminuyó 1.5 h con liraglutide para ambos compuestos. No hubo efecto clínicamente relevante en la exposición total de etinilestradiol ni de levonorgestrel. Por lo tanto, se anticipa que el efecto anticonceptivo no será afectado al co-administrarse con liraglutide.

Warfarina y otros derivados de cumarina

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Al iniciar tratamiento con Victoza® en pacientes bajo tratamiento de warfarina y otros derivados de cumarina se recomienda un monitoreo más frecuente de la Proporción Normalizada Internacional (INR).

Insulina

No se ha evaluado la combinación de Victoza® con insulina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Victoza® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase Datos de seguridad preclínica). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Victoza® no debe usarse durante el embarazo, se recomienda en su lugar el uso de insulina. Si una paciente desea embarazarse, u ocurre un embarazo, el tratamiento con Victoza® debe discontinuarse.

Lactancia

Se desconoce si liraglutide se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que la transferencia de liraglutide y metabolitos de relación estructural cercana en la leche es baja. Debido a la falta de experiencia, Victoza® no debe usarse durante la lactancia.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios en los efectos de la capacidad de conducir y usar maquinaria. Se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemia mientras conducen y usan maquinaria, en particular al usar Victoza® en combinación con una sulfonilurea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Efectos Indeseables

En cinco estudios clínicos grandes a largo plazo más de 2500 pacientes han recibido tratamiento con Victoza® sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona.

Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de disminución de seriedad.

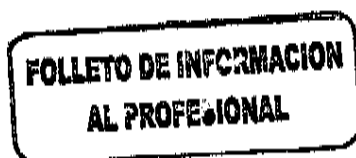
Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante estudios clínicos fueron desórdenes gastrointestinales: náusea y diarrea fueron muy comunes; mientras que vómito, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron comunes. Al inicio de la terapia con Victoza® estas reacciones adversas gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia. Estas reacciones por lo general disminuyen después de algunos días o semanas con tratamiento continuo. También fueron comunes dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Además, la hipoglucemia fue común, y muy común al usar Victoza® en combinación con una sulfonilurea. Se ha observado hipoglucemia seria principalmente en combinación con una sulfonilurea.

En la **Tabla 1** se enlistan las reacciones adversas relacionadas identificadas a partir de estudios Fase 3 con Victoza®. La tabla presenta reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $> 5\%$ si la frecuencia fue más alta entre pacientes tratados con Victoza® que en pacientes tratados con un comparador. La tabla además incluye reacciones adversas con una frecuencia $\geq 1\%$ si la frecuencia fue > 2 veces la frecuencia en sujetos tratados con comparador.

Tabla 1 Reacciones adversas reportas en estudios controlados fase 3 a largo plazo

Sistema orgánico/términos de reacción adversa	Frecuencia de ocurrencia	
	Común	Muy común
Reacciones		
Desórdenes de metabolismo y nutrición		
Hipoglucemia	x	
Anorexia	x	
Disminución de apetito	x	
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	x	
Desórdenes gastrointestinales		
Náusea		x
Diarrea		x
Vómito	x	
Dispepsia	x	
Dolor abdominal superior	x	
Estreñimiento	x	
Gastritis	x	
Flatulencia	x	
Distensión abdominal	x	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	x	
Eructos	x	
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	x	

N= 2501 pacientes tratados con Victoza®



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

En un estudio clínico con Victoza[®] como monoterapia, las tasas de hipoglucemia reportadas con Victoza[®] fueron inferiores a las tasas reportadas para pacientes tratados con el comparador activo (glimperídica). Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron infecciones e infestaciones gastrointestinales.

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en estudios clínicos fueron menores. No se observaron episodios de hipoglucemia seria en el estudio con Victoza[®] usada como monoterapia. Puede ocurrir hipoglucemia seria de manera poco común y se ha observado principalmente cuando se combina Victoza[®] con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujeto año). Se observaron muy pocos episodios (0.001 eventos/sujeto año) con administración de Victoza[®] en combinación con antidiabéticos orales aparte de sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Al combinar Victoza[®] con metformina, 20.7% de los pacientes reportaron al menos un episodio de náusea y 12.6% de los pacientes reportaron al menos un episodio de diarrea. Al combinar Victoza[®] con una sulfonilurea, 9.1% de los pacientes reportaron al menos un episodio de náusea y 7.9% de los pacientes reportaron al menos un episodio de diarrea. La mayoría de los episodios fueron leves a moderados y ocurrieron de manera dependiente a la dosis. Con terapia continuada, disminuyeron la frecuencia y gravedad en la mayoría de los pacientes que inicialmente experimentaron náusea.

Pacientes > 70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza[®]

Los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 60-90 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza[®]

Abandono

La incidencia de abandono debido a reacciones adversas fue 7.8% para pacientes tratados con Victoza[®] y 3.4% para pacientes tratados con comparador en los estudios controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron al abandono para pacientes tratados con Victoza[®] fueron náusea (2.8% de los pacientes) y vómito (1.5%).

Inmunogenicidad

De manera consistente con las propiedades potencialmente inmunológicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-liraglutide tras el tratamiento con Victoza[®]. En promedio, 8.6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de Victoza[®].

Reacciones del sitio de inyección

Se han reportado reacciones del sitio de inyección en aproximadamente 2% de los sujetos que recibieron Victoza[®] en estudios controlados a largo plazo (26 semanas o más). Estas reacciones han sido por lo general leves y no han conducido a la discontinuación de Victoza[®].

Pancreatitis

Se han reportado pocos casos (< 0.2%) de pancreatitis aguda durante estudios clínicos a largo plazo con Victoza[®]. No se puede establecer ni excluir una relación causal entre Victoza[®] y pancreatitis.

Eventos tiroideos

Las proporciones generales de reacciones adversas tiroideas en todos los estudios intermedios y a largo plazo fueron 33.5, 30.0 y 21.7 eventos por 1000 sujeto/años y la exposición para liraglutide total, placebo y comparadores totales; 5.4, 2.1 y 1.2 eventos, respectivamente, implicaron eventos adversos tiroideos serios.

Los eventos adversos tiroideos reportados con mayor frecuencia fueron neoplasma tiroideo, aumento de calcitonina en plasma y paperas. Las proporciones por 1000 sujeto/años de exposición fueron 6.8, 10.9 y 5.4 para pacientes tratados con liraglutide en comparación con 6.4, 10.7 y 2.1 de pacientes tratados con placebo y 2.4, 6.0 y 1.8 de pacientes tratados con comparador total, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Reporte espontáneo

Desde la introducción al mercado de Victoza[®], ha sido reportado el siguiente efecto lateral: Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: Urticaria (frecuencia desconocida)

Sobredosis

En un estudio clínico de Victoza[®], un paciente con diabetes tipo 2 experimentó una sobredosis sencilla de 17.4 mg subcutáneos (10 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada de 1.8 mg). Los efectos de la sobredosis incluyeron náusea y vómito severos, pero no hipoglucemia. El paciente se recuperó sin complicaciones.

En caso de sobredosis, debe iniciarse tratamiento de soporte adecuado conforme a los signos y síntomas clínicos del paciente.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que disminuyen la glucosa en plasma, excluyendo insulinas. Código ATC: A10BX07

Mecanismos de acción

Liraglutide es un análogo GLP-1 con 97% de secuencia homóloga a GLP-1 humana que se vincula y activa el receptor GLP-1. El receptor GLP-1 es el objetivo de la GLP-1 natural, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células beta pancreáticas. Contrario a GLP-1 natural, liraglutide tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para una administración una vez al día. Tras administración subcutánea, el perfil de acción prolongado se basa en tres mecanismos: auto-asociación, que resulta en una absorción lenta; vinculación a albúmina; y una mayor estabilidad enzimática hacia la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y enzimas de endopeptidasa neutral (NEP), resultante en una larga vida media en plasma. La acción de liraglutide es mediada a través de una interacción específica con receptores GLP-1, lo que conduce a un aumento en monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Liraglutide estimula la secreción de insulina en una manera dependiente de la glucosa. De manera simultánea, liraglutide disminuye la alta secreción inadecuada de glucagón, también en una manera dependiente de la glucosa. Por consiguiente, cuando la glucosa en plasma es alta, la secreción de insulina se estimula y se inhibe la secreción de glucagón. De manera contraria, durante hipoglucemia, liraglutide disminuye la secreción de insulina y no afecta la secreción de glucagón. El mecanismo de disminución de glucosa en plasma además involucra un pequeño retraso en la depleción gástrica. Liraglutide disminuye el peso corporal y la masa de grasa corporal a través de mecanismos que involucran reducción del apetito y disminución de la ingesta energética.

Efectos farmacodinámicos

Liraglutide tiene una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico disminuyendo la glucosa en plasma en ayunas y postprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Secreción de insulina dependiente de glucosa

~~Liraglutide aumentó la secreción de insulina con relación al aumento de las concentraciones de glucosa. Usando una infusión de glucosa graduada paso a paso, la proporción de secreción de insulina aumentó tras una dosis sencilla de liraglutide en pacientes con diabetes tipo 2 a un nivel comparable al observado en sujetos sanos (Fig. 1).~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

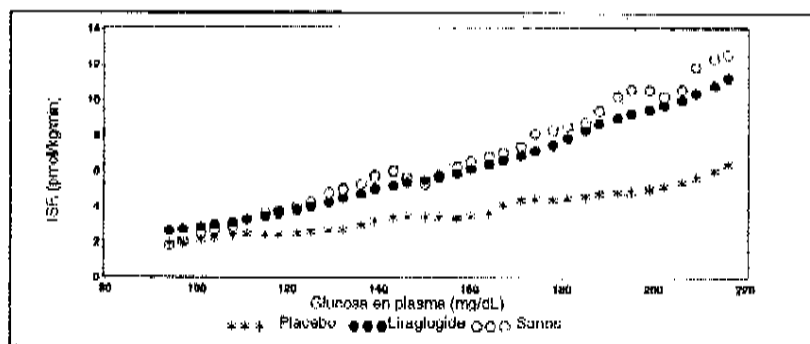


Figura 1 Proporción de secreción de insulina media (ISR) contra concentración de glucosa tras una dosis única de 7.5 µg/kg (0.66 mg) o placebo en sujetos con diabetes tipo 2 (N= 10) y sujetos sanos sin tratamiento (N= 10) durante infusión de glucosa graduada

Eficacia clínica

Se llevaron a cabo cinco estudios clínicos controlados, doble ciego, randomizados para evaluar los efectos de Victoza[®] en el control glucémico. El tratamiento con Victoza[®] produjo mejoras clínicas y estadísticamente significativas en hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), glucosa en plasma en ayunas y glucosa postprandial en comparación con placebo. Estos estudios incluyeron 3,978 pacientes expuestos con diabetes tipo 2 (2,501 sujetos tratados con Victoza[®]), 53.7% hombres y 46.3% mujeres, 797 sujetos (508 tratados con Victoza[®]) eran ≥ 65 años y 113 sujetos (66 tratados con Victoza[®]) eran ≥ 75 años.

Hubo un estudio controlado randomizado abierto adicional para comparar Victoza[®] con exenatida.

En un ensayo clínico de 52 semanas, la adición de insulina detemir a Victoza 1,8 mg y metformina en pacientes que no estaban alcanzando los objetivos glucémicos con Victoza y metformina solos, dio como resultado una disminución de la HbA_{1c} respecto al nivel basal del 0,54% en comparación con el 0,20% del grupo control con Victoza 1,8 mg y metformina. La pérdida de peso fue continua. Hubo un pequeño aumento en la incidencia de episodios hipoglucémicos leves (0,23 versus 0,03 episodios por sujeto año). No se ha estudiado la adición de liraglutida al tratamiento de pacientes que ya están utilizando insulina (ver sección 4.4).

Control glucémico

Victoza[®] en terapia de combinación, durante 26 semanas, con metformina, glibeprida o metformina y rosiglitazona resultó en reducciones estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) y sostenidas en HbA_{1c} en comparación con pacientes que recibieron placebo (Tablas 2 y 3).

Tabla 2 Resultados de dos estudios de 26 semanas. Victoza[®] en combinación con metformina y Victoza[®] en combinación con glibeprida.

Terapia agregada de metformina	Liraglutide 1.8 mg + metformina ²	Liraglutide 1.2 mg + metformina ²	placebo + metformina ²	glibeprida ² + metformina ³
N	242	240	121	242
HbA _{1c} (%) Media	8.4	8.3	8.4	8.4
Línea basal	8.4	8.3	8.4	8.4

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Cambio de la línea basal	-1.00	0.97	0.09	0.98
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c} < 7%.				
Todos los pacientes	42.4	35.3	10.8	36.3
Monoterapia OAD previa	66.3	52.8	22.5	56.0
Peso corporal medio (kg)				
Línea basal	88.0	88.5	91.0	89.0
Cambio de la línea basal	-2.79	-2.58	-1.51	0.95
Terapia agregada de glimepirida	liraglutide 1.8 mg + glimepirida³	liraglutide 1.2 mg + glimepirida²	placebo + glimepirida²	rosiglitazona¹ + glimepirida²
N	234	228	114	231
HbA_{1c} (%) media				
Línea basal	8.6	8.5	8.4	8.4
Cambio de la línea basal	-1.13	-1.08	0.23	0.44
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c} < 7%				
Todos los pacientes	41.6	34.5	7.5	21.9
Monoterapia OAD previa	55.9	57.4	11.8	36.1
Peso corporal medio (kg)				
Línea basal	83.0	80.0	81.9	80.6
Cambio de la línea basal	-0.23	0.32	0.10	2.11

¹ Rosiglitazona 4 mg/día; ² glimepirida 4 mg/día; ³ metformina 2000 mg/día

Tabla 3 Resultados de dos estudios de 26 semanas. Victoza[®] en combinación con metformina + rosiglitazona y Victoza[®] en combinación con glimepirida + metformina.

Terapia agregada de rosiglitazona + metformina	liraglutide 1.8 mg + metformina² + rosiglitazona¹	liraglutide 1.2 mg + metformina² + rosiglitazona¹	placebo + metformina² + rosiglitazona¹	N/A
N	170	177	175	
HbA_{1c} (%) media				
Línea basal	8.56	8.40	8.42	
Cambio de la línea basal	-1.48	-1.48	-0.54	
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c} < 7%				
Todos los pacientes	53.7	57.5	28.1	
Peso corporal medio (kg)				
Línea basal	94.9	95.3	98.5	
Cambio de la línea basal	-2.02	-1.02	0.60	
Terapia agregada de metformina + glimepirida	liraglutide 1.8 mg + metformina² + glimepirida¹	N/A	Placebo + metformina² + glimepirida¹	insulina glargina¹ + metformina² + glimepirida¹
N	230		114	232
HbA_{1c} (%) Media				
Línea basal	8.3		8.3	8.1
Cambio de la línea basal	-1.33		-0.24	-1.09
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c} < 7%				
Todos los pacientes	53.1		15.3	45.8
Peso corporal medio (kg)				
Línea basal	85.8		85.4	85.2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Cambio de la línea basal	-1.81	-0.42	1.62
--------------------------	-------	-------	------

¹ La dosificación de insulina glargine fue de etiqueta abierta y se aplicó conforme a los siguientes lineamientos de titulación. La titulación de la dosis de insulina glargine la manejó el paciente siguiendo instrucciones del investigador.

Lineamientos para titulación de insulina glargine

FPG auto medida	aumento en la dosis de insulina glargine (Unidad)
≤ 5.5 mmol/L (≤ 100 mg/dL)	Sin ajuste
> 5.5 y < 6.7 mmol/L (> 100 y < 120 mg/dL)	0 - 2 ^a
≥ 6.7 mmol/L (≥ 120 mg/dL)	2

^a Conforme a la recomendación individual del investigador durante una visita previa dependiendo por ejemplo de si el sujeto ha experimentado hipoglucemia.

² Metformina 2000 mg/día; ³ rosiglitazona 4 mg dos veces al día; ⁴ glimepirida 4 mg/día.

Proporción de pacientes que alcanzaron reducciones en HbA_{1c}

Victoza[®] en combinación con metformina, una sulfonilurea, o metformina y una tiazolidinediona resultó en una proporción mayor estadísticamente significativa (p ≤ 0.0001) de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} ≤ 6.5% a 26 semanas en comparación con pacientes que recibieron estos agentes solos.

Glucosa en plasma en ayunas

El tratamiento con Victoza[®] sola o en combinación con uno o dos fármacos antidiabéticos orales resultó en una reducción de glucosa en plasma en ayunas de 13-43.5 mg/dL (0.72-2.42 mmol/L). Esta reducción se observó dentro de las dos primeras semanas de tratamiento.

Glucosa postprandial

Victoza[®] reduce la glucosa postprandial a lo largo de las tres comidas por 31-49 mg/dL (1.68-2.71 mmol/L).

Función de la célula beta

Estudios clínicos con Victoza[®] indican una mejoría en la función de la célula beta basada en medidas tales como evaluación del modelo de homeostasis para la función de la célula beta (HOMA-B) y la proporción proinsulina a insulina. Se demostró una mejoría en la fase primaria y secundaria de secreción de insulina después de 52 semanas de tratamiento con Victoza[®] en un subconjunto de pacientes con diabetes tipo 2 (N= 29).

Peso corporal

Victoza[®] en combinación con metformina, metformina y glimepirida o metformina y rosiglitazona se asoció con una reducción de peso sostenida durante la duración de los estudios en un rango de 1.0 kg a 2.8 kg.

Se observó una mayor reducción de peso con aumento en el índice de masa corporal (IMC) en la línea basal.

Se observó una reducción en el peso corporal en pacientes tratados con Victoza[®] independientemente de la ocurrencia de náusea.

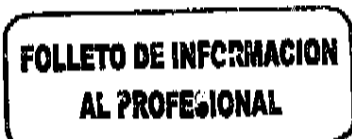
En combinación con metformina, Victoza[®] redujo el tejido adiposo visceral en un rango de 13-17%.

Presión sanguínea

A lo largo de la duración de los estudios Victoza[®] disminuyó la presión sanguínea sistólica en un promedio de 2.3 a 6.7 mmHg de la línea basal y comparado con comparador activo la disminución fue 1.9 a 4.5 mmHg.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

La absorción de liraglutide tras administración subcutánea es lenta, alcanzando una máxima concentración 8-12 horas después de la dosificación. La concentración máxima de liraglutide calculada fue 9.4 nmol/L para una dosis subcutánea sencilla de liraglutide 0.6 mg. Con liraglutide 1.8 mg, la concentración de estado en equilibrio promedio de liraglutide (ABC T/24) alcanzó aproximadamente 34 nmol/L. La exposición a liraglutide aumentó proporcionalmente con la dosis. El coeficiente de variación intra-sujeto para el ABC de liraglutide fue 11% tras administración de dosis sencilla.

La biodisponibilidad absoluta de liraglutide tras administración subcutánea es aproximadamente 55%.

Distribución

El volumen aparente de distribución después de administración subcutánea es 11-17 L. El volumen medio de distribución después de administración intravenosa de liraglutide es 0.07 L/kg. Liraglutide está vinculada de manera extensa a proteínas en plasma (> 98%).

Metabolismo

Durante las 24 horas siguientes a la administración de una dosis sencilla de liraglutide-³H radioetiquetada a sujetos sanos, el componente principal en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos menores en plasma (\leq 9% y \leq 5% de la exposición total de radioactividad en plasma). Liraglutide se metaboliza de manera similar a proteínas grandes sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación.

Eliminación

Tras una dosis de [³H]-liraglutide, no se detectó liraglutide intacta en orina o heces. Sólo una parte menor de la radioactividad administrada se excretó como metabolitos relacionados con liraglutida en orina o heces (6% y 5%, respectivamente). La radioactividad en orina o heces fue excretada principalmente durante los primeros 6-8 días y corresponden a tres metabolitos menores, respectivamente.

La depuración media después de administración subcutánea de una dosis sencilla de liraglutide es aproximadamente 1.2 L/h con una eliminación de vida media de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Ancianos: La edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de liraglutida con base en los resultados de un estudio farmacocinético en sujetos sanos y análisis de datos de farmacocinética poblacional de pacientes (18 a 80 años).

Género: El género no tiene efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de liraglutida con base en los resultados de análisis de datos de farmacocinética poblacional de pacientes hombres y mujeres y un estudio farmacocinético en sujetos sanos.

Origen étnico: El origen étnico no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de liraglutida con base en los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó sujetos de grupos blancos, negros, asiáticos o hispanos.

Obesidad: Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que el índice de masa corporal (IMC) no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de liraglutida.

Insuficiencia hepática: Se evaluó la farmacocinética de liraglutide en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática en un estudio de dosis sencilla. La exposición a liraglutida se disminuyó en 13-23% en sujetos con insuficiencia leve a moderada en comparación con sujetos sanos.

La exposición fue significativamente menor (44%) en sujetos con insuficiencia hepática grave (resultado Child Pugh > 9).

Insuficiencia renal: La exposición a liraglutide se redujo en sujetos con insuficiencia renal en comparación con individuos con función renal normal. La exposición a liraglutida se redujo en 33%, 14%, 27% y 28%, respectivamente,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina, CrCl 50-80 mL/min), moderada (CrCl 30-50 mL/min) y grave (CrCl < 30 mL/min) y en enfermedad renal en etapa terminal que requería diálisis.

Datos de seguridad pre-clínica

Datos no-clínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida o genotoxicidad.

Se observaron tumores de célula C tiroidea no-letales en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas y ratones. En ratas, no se observó un nivel de efecto adverso no observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores son causados por un mecanismo mediado por el receptor GLP-1 específico no-genotóxico al que los roedores son particularmente sensibles. Es probable que la relevancia para humanos sea baja, pero no puede excluirse totalmente. No se han encontrado otros tumores relacionados con el tratamiento.

Estudios animales no indican efectos dañinos directos respecto a la fertilidad, pero aumentaron ligeramente muertes embrionarias tempranas en la dosis más alta. La dosificación con Victoza[®] durante la gestación media causó una reducción en el peso materno y crecimiento fetal con efectos equívocos en las costillas de ratas y variaciones genéticas en conejos. El crecimiento neonatal se redujo en ratas mientras estuvieron expuestas a Victoza[®] y persistió en el periodo post-destete en el grupo de dosis alta. Se desconoce si el crecimiento reducido de las crías fue causado por reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo de GLP-1 o por reducción en la producción de leche materna debido a la disminución de ingesta calórica.

Detalles farmacéuticos**Lista de excipientes**

Fosfato disódico dihidratado

Propilenglicol

Fenol

Hidróxido de sodio para ajuste de pH

Ácido clorhídrico para ajuste de pH

Agua inyectable

Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a Victoza[®] pueden causar degradación de liraglutide. A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil

Después del primer uso: 1 mes, almacenado a nomás de 30°C, no congelar. Proteger de la luz

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en refrigeración (2°C - 8°C). Mantener lejos del congelador. No congelar. Proteger de la luz

Después del primer uso: Almacenar por debajo de 30°C o almacenar en refrigeración (2°C - 8°C). No congelar.

Mantener el tapón de la pluma en su lugar para proteger contra la luz.

Naturaleza y contenido del contenedor

Cartucho (vidrio tipo 1) con émbolo (bromuro de butilo) y tapón (bromuro de butilo/poliisopreno) contenido en una pluma desechable multi-dosis prellenada hecha de poliolefina y poliacetato.

Cada pluma contiene 3 mL de solución, para administrar 30 dosis de 0.6 mg, 15 dosis de 1.2 mg ó 10 dosis de 1.8 mg.

Tamaños de empaque de 1, 2 ó 3 plumas prellenadas.

Puede ser que no todos los empaques estén disponibles en el mercado.

Precauciones especiales para desecho y otro manejo

Victoza[®] no debe usarse si no tiene aspecto claro e incoloro.

Victoza[®] no debe usarse si fue congelada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF283784/11

Reg.ISP N° F-19261/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

Victoza® puede administrarse con agujas de hasta 8 mm de longitud y tan delgadas como 32G. La pluma está diseñada para usarse con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist™.

No se incluyen las agujas para inyección.

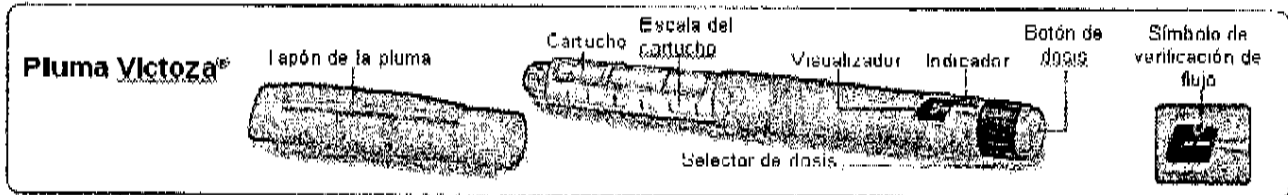
Se debe recomendar a los pacientes desechar la aguja para inyección conforme a los requisitos locales después de cada inyección y almacenar la pluma Victoza® sin la aguja para inyección instalada. Esto previene contaminación, infección y fugas. Además asegura que la dosificación es correcta.

Victoza®, NovoFine® y NovoTwist™ son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2009, Novo Nordisk A/S

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL
EN DISPOSITIVO PRELLENADO**

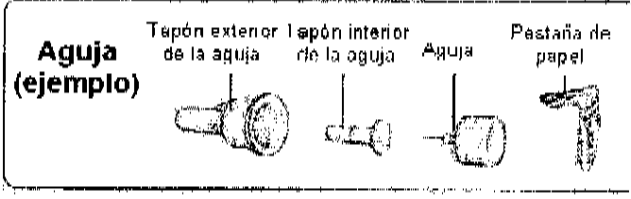


INSTRUCCIONES PARA USAR LA PLUMA VICTOZA®

Por favor lea cuidadosamente estas instrucciones antes de usar su pluma Victoza®.

Su pluma Victoza® contiene 10 mg de liraglutide. Usted puede seleccionar dosis de 0.6 mg, 1.2 mg y 1.8 mg.

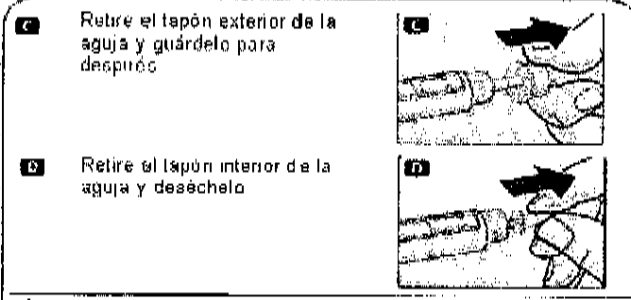
La pluma Victoza® está diseñada para usarse con agujas desechables para inyección NovoFina® o NovoTwist™ de hasta 8 mm de longitud y tan delgadas como 33G.



Preparar su pluma Victoza®

A Quite el tapón de la pluma.

B Retire la pestaña de papel de una aguja desechable nueva. Atornille la aguja, recta y firmemente, en la pluma.



Cuidado de su pluma Victoza®

Su pluma Victoza® es precisa y fácil de usar; pero debe cuidarla:

- No trate de reparar o desensamblar su pluma.
- Mantenga la pluma alejada del polvo, suciedad y toda clase de líquidos.
- Limpie la pluma con un paño humedecido en un detergente suave. No trate de lavar la pluma, humedecerla o lubricarla, pues hacerle podría dañarla.

⚠ Para prevenir contaminación, siempre use una aguja nueva para cada inyección.

⚠ Tenga cuidado de no doblar o dañar la aguja.

⚠ Nunca coloque de nuevo el tapón interno de la aguja una vez que lo haya retirado. Esto reduce el riesgo de hacerse daño con la aguja.

Información importante

- No comparta su pluma Victoza® con nadie más. Mantenga su pluma Victoza® fuera del alcance de terceros, sobre todo niños.

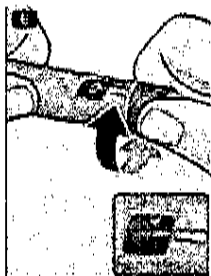
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL EN DISPOSITIVO PRELLENADO

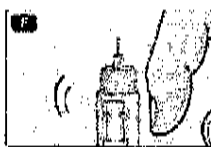
Verificar el flujo

Siempre verifique el flujo como se indica a continuación antes de inyectar con una pluma nueva.

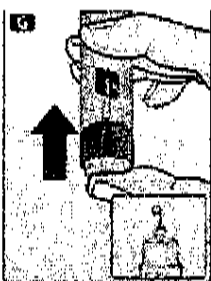
- E** Gire el selector de dosis hasta que el símbolo de comprobación de flujo esté alineado con el indicador



- F** Mantenga la pluma con la aguja viendo hacia arriba. De unos golpecitos suaves al cartucho con el dedo un par de veces. Esto hará que cualquier burbuja de aire atrapado se acumule en la parte superior del cartucho



- G** Mantenga la aguja viendo hacia arriba y presione el botón dosificador hasta que 0 mg se alinee con el indicador. Repita los pasos F a G hasta que aparezca una gota de liraglutida en la punta de la aguja. En caso de que no aparezca una gota después de seis intentos, cambie la aguja y repita los pasos F a G otras seis veces. Si aún así no se observa una gota de liraglutida, es señal de que la pluma está averiada y será necesario usar una nueva

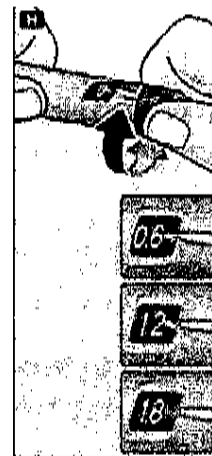


- A** En caso de que se le haya caído la pluma contra una superficie dura o sospeche que algo está mal, coloque siempre una aguja desechable nueva y compruebe el flujo antes de inyectar

Seleccionar su dosis

Siempre verifique que el indicador se alinee con 0 mg.

- H** Gire el selector de dosis hasta que la dosis que necesite se alinee con el indicador (0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg). En caso de seleccionar una dosis incorrecta, simplemente cámbiela girando el selector de dosis hacia delante o hacia atrás hasta que la dosis correcta se alinee con el indicador. Tenga cuidado de no presionar el botón dosificador al girar el selector de dosis hacia atrás pues puede escaparse liraglutida. Si el selector de dosis se detiene antes de alinear la dosis que necesite quiere decir que no queda suficiente liraglutida para una dosis completa. En ese caso puede:



Dividir su dosis en dos inyecciones:

Gire el selector de dosis en cualquier dirección hasta que se alineen las líneas de 0.6 mg u 1.2 mg con el indicador. Inyecte la dosis. Prepare una nueva pluma para inyección o inyecte el número de mg restantes para completar su dosis.

Inyecte la dosis completa con una nueva pluma:

Si el selector de dosis se detiene antes de que 0.6 mg se alinee con el indicador, prepare una nueva pluma e inyecte la dosis completa con la nueva pluma

- A** El selector de dosis produce un chasquido al girarlo. No debe basarse en estos chasquidos para seleccionar la cantidad de liraglutida a inyectar.
- A** No use la escala del cartucho para medir cuánta liraglutida inyectar pues no es suficientemente exacto
- A** No intente seleccionar otras dosis aparte de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg. Los números en el visualizador deben alinearse con precisión con el indicador para asegurar que recibe la dosis correcta.

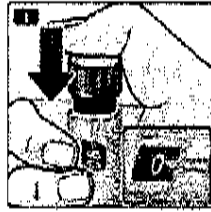
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL EN DISPOSITIVO PRELLENADO

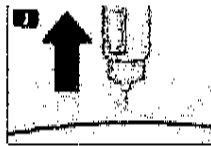
Usar su inyección

Introduzca la aguja en su piel usando la técnica de inyección que le haya enseñado su médico o enfermero. Después proceda como se indica a continuación:

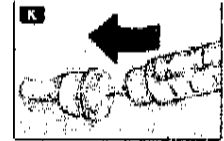
- 1** Presione el botón dosificador para inyectar hasta que la línea 0 mg se alinee con el indicador. Tenga cuidado de no tocar el visualizador con sus dedos o presionar el selector de dosificación hacia los lados a la hora de inyectar pues hacerlo puede bloquear la inyección. Mantenga el botón dosificador presionado y deje la aguja bajo la piel durante al menos seis segundos. Con esto se asegurará de recibir la dosis completa.



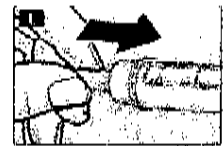
- 2** Retire la aguja. Hecho esto, es probable que observe una gota de liraglutida en la punta de la aguja. Esto es normal y no tiene efecto en la dosis que acaba de inyectar.



- K** Guíe la punta de la aguja dentro del tapón exterior de la aguja sin tocar las paredes del tapón.



- L** Una vez que la aguja esté cubierta, empuje completamente el tapón exterior de la aguja en su totalidad. Una vez hecho esto, desatornille la aguja, deséchela con cuidado y punge de vuelta el tapón de la pluma. Cuando la pluma esté vacía deséchela con cuidado y sin que tenga una aguja instalada. Por favor deseche la pluma y la aguja conforme a los requisitos locales.



- ⚠ Siempre quite la aguja después de cada inyección y almacene su pluma Victoza[®] sin una aguja instalada.
- ⚠ Esto previene contaminación, infecciones o derrame de liraglutida. Además asegura que la dosificación sea precisa.
- ⚠ Los prestadores de cuidados de la salud deben tener cuidado al manejar agujas usadas para evitar hacerse daño con las agujas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

