

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

Nombre del medicamento**Victoza®**

6 mg/ml

Solución inyectable en dispositivo pre-llenado

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Un dispositivo pre-llenado contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml.

* análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Datos farmacéuticos*.

Forma farmacéutica

Solución inyectable.

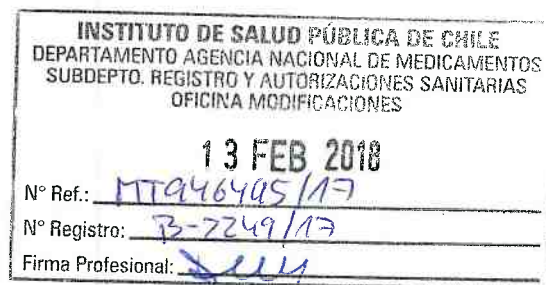
Solución transparente, incolora o casi incolora e isotónica; pH=8,15.

Datos clínicos**Indicaciones terapéuticas**

Victoza® está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, ~~que no han sido controlados adecuadamente, como complemento a la dieta y el ejercicio para alcanzar el control glucémico en~~ **para alcanzar el control glucémico en:**

- ~~en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inadecuado~~ **la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inadecuado** ~~la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.~~
- ~~añadida a otros productos medicinales para el tratamiento de la diabetes~~

~~Para consultar los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los eventos cardiovasculares, así como las poblaciones~~



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

~~estudiadas, ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas.~~

Terapia combinada

~~En combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).~~

Terapia combinada

En combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).

Posología y forma de administración

Posología

Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg.

Es posible añadir Victoza® a un tratamiento existente con metformina o a una terapia combinada de metformina y una tiazolidinediona. La dosis empleada de metformina y tiazolidinediona en ese momento puede mantenerse sin cambios.

Es posible añadir Victoza® a un tratamiento existente con una sulfonilurea o a una terapia combinada de metformina y una sulfonilurea o una insulina. Cuando se añade Victoza® a una terapia con sulfonilurea o insulina, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, al iniciar un tratamiento con Victoza® en combinación con una

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

sulfonilurea o una insulina, puede que sea necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años): No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. ~~La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.~~ **La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada** (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, ~~o o~~ moderada ~~o severa~~. ~~(aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30-59 ml/min, respectivamente).~~ ~~No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).~~ Actualmente no se puede recomendar el uso de Victoza® en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*). **(aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30-59 ml/min, respectivamente). No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min). Actualmente no se puede recomendar el uso de Victoza® en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).** ~~No existe experiencia terapéutica en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y Victoza®, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes (ver secciones *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*).~~

Insuficiencia hepática: No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Victoza® en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victoza® en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). No se dispone de datos.

Forma de administración

Victoza® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Victoza® se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Victoza® se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente. Para más instrucciones sobre la administración (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enlistados en la *Lista de excipientes*.

~~Pacientes con historia personal o familiar de carcinoma medular tiroideo o en pacientes con síndrome neoplásico endocrino múltiple tipo 2.~~

Advertencias y precauciones especiales de empleo

~~Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas, tales como reacciones anafilácticas y angioedema. En estos casos se debe discontinuar Victoza® y prestar prontamente ayuda médica.~~

No se debe utilizar liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Liraglutida no es un sustituto de la insulina.

~~La experiencia en pacientes con falla cardíaca congestiva de clase I y II según la New York Heart Association (NYHA) es limitada y, por lo tanto, liraglutida debe ser utilizada con precaución. No existe experiencia en pacientes con falla cardíaca congestiva NYHA de clase III y IV, según la NYHA y, por lo tanto, liraglutida no se recomienda en estos pacientes.~~

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Pancreatitis aguda

~~El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Victoza[®]; y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis aguda. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.~~

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida, y este no se debe reanudar si se confirma pancreatitis aguda (ver secciones *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Enfermedad tiroidea

~~Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos en ensayos clínicos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre bocio, y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente y, por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución.~~

Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos en ensayos clínicos tales como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra liraglutida en combinación con una sulfonilurea o una insulina podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección *Reacciones adversas*). Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Deshidratación

Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes en tratamiento con liraglutida. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutida que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO****Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

In vitro, liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 y la unión a proteínas plasmáticas.

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control más frecuente de la INR (Razón Internacional Normalizada).

Paracetamol

Liraglutida no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la C_{max} de paracetamol y un retraso en el t_{max} medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no modificó la exposición general de atorvastatina hasta un grado clínicamente significativo tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la C_{max} de atorvastatina y el t_{max} medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no modificó la exposición general de la griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la C_{max} de griseofulvina y el t_{max} medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en la ABC de digoxina de un 16%; la C_{max} disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio de la digoxina de 1 h a 1,5 h. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados.

Lisinopril

La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en la ABC de lisinopril de un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados.

Anticonceptivos orales

Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la C_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13%, respectivamente. Se produjo un retraso en el t_{max} de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición general ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé por lo tanto que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida.

Insulina

No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir, cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg una vez alcanzado estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe administrar liraglutida durante el embarazo, en su lugar se recomienda el uso de insulina. Se debe interrumpir el tratamiento con Victoza® en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Dada la falta de experiencia, no se debe usar Victoza® durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Victoza® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, en especial cuando se utilice Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina.

Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo de fase 3a, más de 2.500 pacientes recibieron tratamiento con Victoza® solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave/severa se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos a largo plazo de fase 3a controlados, el ensayo LEADER® (un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular) y en notificaciones espontáneas (post-comercialización). Las frecuencias de las notificaciones espontáneas relacionadas (post-comercialización) de todos los eventos se han calculado presentan en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3a.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos a largo plazo controlados de fase 3a, el ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular LEADER® y notificaciones espontáneas (post-comercialización)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis Bronquitis			
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo			
Trastornos cardiacos		Aumento de la frecuencia cardiaca			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Estreñimiento Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas		Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			<u>Colelitiasis</u> <u>Colecistitis</u>		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito		

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Falla renal aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección	Malestar		
Investigaciones		Aumento de Lipasa* Aumento de amilasa*			

* Desde estudios clínicos controlados fase 3b y 4 solamente donde se midieron.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un ensayo clínico con liraglutida en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemia notificada con liraglutida resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo (glimepirida). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, infecciones e infestaciones.

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave severa en el ensayo con liraglutida en monoterapia. Se puede producir con poca frecuencia hipoglucemia gravesevera y se ha observado principalmente cuando liraglutida se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/paciente año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/paciente año) al administrar liraglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas. El riesgo de hipoglucemia es bajo con el uso combinado de insulina basal y liraglutida (1,0 acontecimientos por paciente año, ver sección Propiedades farmacodinámicas). En el estudio LEADER®, se notificaron episodios de hipoglucemia grave con una tasa menor con liraglutida frente a placebo (1,0 frente a 1,5 eventos por 100 paciente-años; cociente de tasas estimado de 0,69 [0,51 a 0,93]) (ver

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

sección *Propiedades farmacodinámicas*). Para los pacientes tratados con insulina premezclada al inicio y al menos durante las 26 semanas posteriores, la tasa de hipoglucemia severa para liraglutida y placebo fue de 2,2 eventos por 100 paciente-años

Reacciones adversas gastrointestinales

Al combinar liraglutida con metformina, el 20,7% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 12,6% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. Al combinar liraglutida con una sulfonilurea, el 9,1% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 7,9% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. La mayor parte de los episodios fueron de leves a moderados y se produjeron de una forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y la gravedad disminuyeron en la mayoría de los pacientes que sufrieron náuseas en un primer momento.

Los pacientes mayores de 70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30-59 ml/min, respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Colelitiasis and y colecistitis

Se han notificado pocos casos de coleditiasis (0,4%) y colecistitis (0,1%) durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3a con liraglutida. En el estudio LEADER®, la frecuencia de coleditiasis y colecistitis fue de 1,5% y 1,1% para liraglutida y de 1,1% y 0,7% para placebo, respectivamente (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Interrupción del tratamiento

En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con liraglutida y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con liraglutida fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Victoza® en ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Estas reacciones, por lo general, han sido leves.

Pancreatitis

~~Durante los ensayos clínicos a largo plazo con Victoza®, se han notificado pocos casos (<0,2%) de pancreatitis aguda. También se han notificado casos de pancreatitis post comercialización.~~

Durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3 con Victoza®, se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0,2%). También se han notificado casos de pancreatitis desde su comercialización. En el ensayo LEADER®, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0,4% para liraglutida y 0,5% para placebo, respectivamente (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Reacciones alérgicas

Durante la comercialización de Victoza®, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, sarpullido y prurito.

Durante la comercialización de Victoza®, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Se han notificado pocos casos de angioedema (0,05%) durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con Victoza®.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 40 veces (72 mg) la dosis de mantenimiento recomendada. En general, los pacientes notificaron náuseas, vómitos y diarrea intensos. Ninguno de los

En
la
comercialización

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

pacientes notificó hipoglucemia grave. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente.

Propiedades farmacológicas**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) ~~otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo las insulinas~~. Código ATC: A10BJ02

Mecanismo de acción

Liraglutida es un análogo del GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor de GLP-1 y lo activa. El receptor de GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células pancreáticas beta. A diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día. Tras la administración subcutánea, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: auto-asociación, que tiene como resultado una absorción lenta; unión a la albúmina; y una estabilidad enzimática superior con respecto a la dipeptidil peptidasa- 4 (DPP-4) y a la enzima endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una vida media plasmática prolongada.

La acción de liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1, lo que produce un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP). Liraglutida estimula la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa. De forma simultánea, liraglutida disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, también de un modo glucosa-dependiente. De manera que cuando la glucosa en sangre es elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la de glucagón. En cambio, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro. En estudios llevados a cabo



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

con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica del receptor de GLP-1 (GLP-1R) aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los modelos murinos de aterosclerosis, liraglutida previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en placa. Además, liraglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos. Liraglutida no redujo el tamaño de placa de las placas ya establecidas.

Efectos farmacodinámicos

Liraglutida tiene una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico al disminuir la glucosa en sangre post-prandial y en ayunas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

Se han llevado a cabo cinco ensayos clínicos doble ciegos, aleatorizados, controlados de fase 3a para evaluar los efectos de liraglutida sobre el control glucémico (Tabla 2). El tratamiento con liraglutida produjo mejoras clínicas y estadísticamente significativas en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa post-prandial, en comparación con el placebo.

Estos ensayos incluyeron a 3.978 pacientes expuestos con diabetes mellitus tipo 2 (2.501 pacientes tratados con liraglutida), 53,7% hombres y 46,3% mujeres, 797 pacientes (508 tratados con liraglutida) tenían ≥65 años de edad y 113 pacientes (66 tratados con liraglutida) tenían ≥75 años de edad.

Se han llevado a cabo ensayos adicionales con liraglutida que incluyeron 1.901 pacientes en cuatro ensayos clínicos abiertos, aleatorizados y controlados (que incluyeron 464, 658, 323 y 177 sujetospacientes) y un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado en sujetospacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (279 pacientes).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

También se realizó un amplio ensayo de resultados cardiovasculares (el ensayo LEADER®) con liraglutida en 9.340 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular.

Control glucémico

Monoterapia

Liraglutida en monoterapia durante 52 semanas dio como resultado reducciones estadísticamente significativas y sostenidas de la HbA_{1c} en comparación con glimepirida 8 mg (-0,84% para 1,2 mg, -1,14% para 1,8 mg frente a -0,51% para el comparador) en pacientes tratados previamente con dieta y ejercicio o en monoterapia con antidiabéticos orales en no más de la dosis media-máxima (Tabla 2).

Combinación con antidiabéticos orales

Liraglutida en terapia combinada durante 26 semanas con metformina, glimepirida o metformina y rosiglitazona, dio como resultado reducciones estadísticamente significativas (p<0,0001) y sostenidas de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 2).

Tabla 2 Ensayos clínicos fase 3a de liraglutida en monoterapia (52 semanas) y en combinación con antidiabéticos orales (26 semanas)

	N	HbA _{1c} media basal (%)	HbA _{1c} media cambio respecto a los niveles basales (%)	Pacientes (%) que han alcanzado HbA _{1c} < 7%	Peso corporal medio basal (kg)	Peso corporal medio, cambio respecto a los niveles basales (kg)
Monoterapia						
Liraglutida 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutida 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepirida 8 mg/día	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	91,3	1,12
Añadida a metformina (2.000 mg/día)						
Liraglutida 1,2	240	8,3	-0,97†	35,3 ¹ ,	88,5	-2,58**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

mg				52,8 ²		
Liraglutida 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepirida 4 mg/día	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Añadida a glimepirida (4 mg/día)						
Liraglutida 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutida 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazona 4 mg/día	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Añadida a metformina (2.000 mg/día) + rosiglitazona (4 mg dos veces al día)						
Liraglutida 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutida 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Añadida a metformina (2.000 mg/día) + glimepirida (4 mg/día)						
Liraglutida 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulina glargina ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62

* Superioridad (p<0,01) frente al comparador activo; ** Superioridad (p<0,0001) frente al comparador activo; [†] No inferioridad (p<0,0001) frente al comparador activo

¹ todos los pacientes; ² monoterapia previa con ADO; ³ pacientes tratados previamente con dieta

⁴ la posología de insulina glargina fue abierta y se aplicó de acuerdo la Directriz de titulación de insulina glargina. La titulación de la dosis de insulina glargina fue realizada por el paciente tras las instrucciones del investigador:



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Directriz de titulación de insulina glargina:

Auto-medición de glucosa plasmática en ayunas (GPA)	Aumento en la dosis de insulina glargina (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Objetivo	No ajuste
>5,5 y <6,7 mmol/l (>100 y <120 mg/dl)	0 – 2 UI ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

^a Según la recomendación individualizada del investigador en la última visita, por ejemplo en función de si el paciente ha sufrido hipoglucemia.

Combinación con insulina

En un ensayo clínico de 104 semanas, el 57% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina degludec en combinación con metformina alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} < 7%. El resto de pacientes continuaron en un ensayo abierto de 26 semanas y fueron aleatorizados para añadir a su tratamiento o liraglutida o una dosis única de insulina asparta (con la comida principal). En el grupo de insulina degludec + liraglutida, la dosis de insulina se redujo un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. La adición de liraglutida resultó en una mayor reducción, de forma estadísticamente significativa, de la HbA_{1c} (-0,73% para liraglutida frente a -0,40% para el comparador) y del peso corporal (-3,03 frente a 0,72 kg). La tasa de episodios de hipoglucemia (por paciente año de exposición) fue menor, de forma estadísticamente significativa, cuando se añadió liraglutida en comparación con la adición de una dosis única de insulina asparta (1,0 frente a 8,15; razón: 0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21).

En un ensayo clínico de 52 semanas, la adición de insulina detemir a liraglutida 1,8 mg y metformina en pacientes que no alcanzan objetivos glucémicos con liraglutida y metformina solos, dio lugar a una disminución desde el nivel basal de la HbA_{1c} de 0,54%, en comparación al 0,20% en el grupo control con liraglutida 1,8 mg y metformina. La pérdida de peso fue continua. Hubo un pequeño aumento en la tasa de episodios hipoglucémicos leves (0,23 frente a 0,03 acontecimientos por paciente año).

En el ensayo LEADER[®], (ver subapartado *Evaluación cardiovascular*), 873 pacientes recibieron insulina premezclada (con o sin ADO(s)) al inicio del estudio y al menos durante las siguientes 26 semanas. El promedio de HbA_{1c} al inicio fue de 8,7% para liraglutida y placebo. En la semana 26, el cambio medio estimado en la HbA_{1c} fue -1,4% y -0,5% para liraglutida y placebo respectivamente, con una diferencia de tratamiento estimada de -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% IC}. El perfil de seguridad de liraglutida en combinación con la insulina premezclada fue en general comparable al observado para el placebo en combinación con insulina premezclada (ver sección *Reacciones adversas*).



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO***Uso en pacientes con insuficiencia renal*

En un ensayo a doble ciego comparando la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg vs placebo como complemento a insulina y/o ADO en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada, el tratamiento con liraglutida fue superior al de placebo en reducir la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,05% vs -0,38%). Significativamente más pacientes lograron HbA_{1c} bajo 7% con liraglutida comparada con placebo (52,8% vs 19,5%). En ambos grupos fue vista una disminución en el peso corporal: -2,4 kg con liraglutida vs -1,09 kg con placebo. Hubo un riesgo comparable de episodios de hipoglucemia entre los 2 grupos de tratamiento. El perfil de seguridad de liraglutida fue generalmente similar al observado en otros estudios con liraglutida.

Proporción de pacientes que consiguieron reducciones de HbA_{1c}

Tras 52 semanas, el tratamiento solo con liraglutida dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6,5% en comparación con los pacientes que recibieron glimepirida (37,6% para 1,8 mg y 28,0% para 1,2 mg frente al 16,2% del comparador).

Tras 26 semanas, liraglutida en combinación con metformina, glimepirida, o metformina y rosiglitazona, dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6,5% en comparación con los pacientes que recibieron estos medicamentos solos.

Glucosa plasmática en ayunas

El tratamiento con liraglutida solo y en combinación con uno o dos antidiabéticos orales produjo una reducción de la glucosa plasmática en ayunas de 13 - 43,5 mg/dl (0,72 - 2,42 mmol/l). Esta reducción se observó en las primeras dos semanas de tratamiento.

Glucosa post-prandial

Liraglutida ~~reduce~~redujo la glucosa post -prandial en las tres comidas diarias en 31 - 49 mg/dl (1,68 - 2,71 mmol/l).

Función de las células beta

Los ensayos clínicos realizados con liraglutida indican una función mejorada de las células beta basada en mediciones tales como el modelo de evaluación de la homeostasia para la función de la célula beta (HOMA-B) y la relación proinsulina a insulina. En un subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 (Nn=29) se demostró una



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

mejora en la secreción de insulina de fase uno y dos tras 52 semanas de tratamiento con liraglutida.

Peso corporal

Liraglutida sola y en combinación con metformina, metformina y glimepirida o metformina y rosiglitazona se asoció a una reducción de peso sostenida a lo largo de la duración de los ensayos en un rango entre 1,0 kg y 2,8 kg.

La reducción de peso observada fue más significativa cuanto mayor era el índice de masa corporal (IMC) basal.

Evaluación cardiovascular

~~Presión arterial: A lo largo de la duración de los ensayos, liraglutida disminuyó la presión arterial sistólica una media de 2,3 a 6,7 mmHg desde los niveles basales y en comparación con el comparador activo, la disminución fue de 1,9 a 4,5 mmHg.~~

El análisis post-hoc de los principales acontecimientos adversos cardiovasculares graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) de todos los ensayos en fase 2 y 3 a medio y largo plazo (que van desde 26 hasta 100 semanas de duración), que incluyeron 5.607 pacientes (3.651 expuestos a liraglutida), no mostraron ningún aumento del riesgo cardiovascular (razón entre las incidencias de 0,75 (IC 95% 0,35; 1,63) ~~para la variable de resultado combinada para liraglutida frente a todos los comparadores (metformina, glimepirida, rosiglitazona, insulina glargina, placebo)). Los pacientes con alto riesgo cardiovascular fueron excluidos de los ensayos y la incidencia de los principales acontecimientos cardiovasculares graves en los ensayos fueron bajas (6,02 por 1.000 pacientes/año en pacientes tratados con liraglutida y 10,45 en pacientes tratados con todos los comparadores), descartando conclusiones firmes.~~

El ensayo "Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de criterios de valoración cardiovasculares" (LEADER®) fue un ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego. 9.340 pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida (4.668) o placebo (4.672), ambos además al tratamiento estándar para la HbA1c y los factores de riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estuvo disponible para el 99,7% y el 99,6% de los participantes asignados aleatoriamente a liraglutida y placebo respectivamente. La duración de la observación fue de un mínimo de 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población de estudio incluyó pacientes con ≥65 años (n = 4.329) y ≥75 años (n = 836) y pacientes con insuficiencia renal leve (n = 3.907), moderada (n = 1.934) o grave

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

(n = 224). La edad promedio fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m². La duración media de la diabetes fue de 12,8 años.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE por sus siglas en inglés): muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Liraglutida fue superior en la prevención de MACE frente a placebo (Figura 1). El cociente de riesgo instantáneo estimado (HR) fue consistentemente inferior a 1 para los 3 componentes MACE.

Liraglutida también redujo significativamente el riesgo de MACE ampliado (MACE primario, angina de pecho inestable que conduce a hospitalización, revascularización coronaria u hospitalización debido a insuficiencia cardíaca) y otros criterios de valoración secundarios (Figura 2).

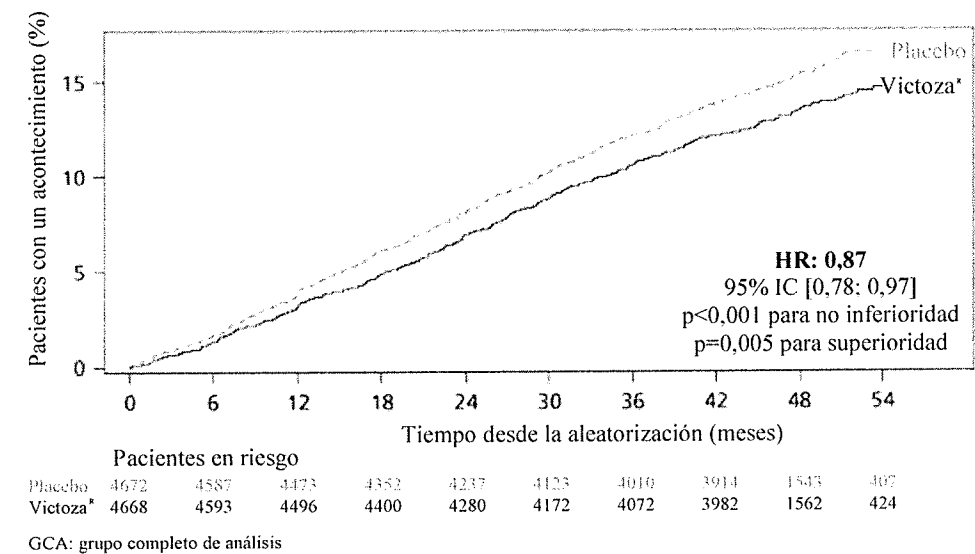


Figura 1: Serie de tiempo de Kaplan Meier hasta el primer MACE - población GCA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

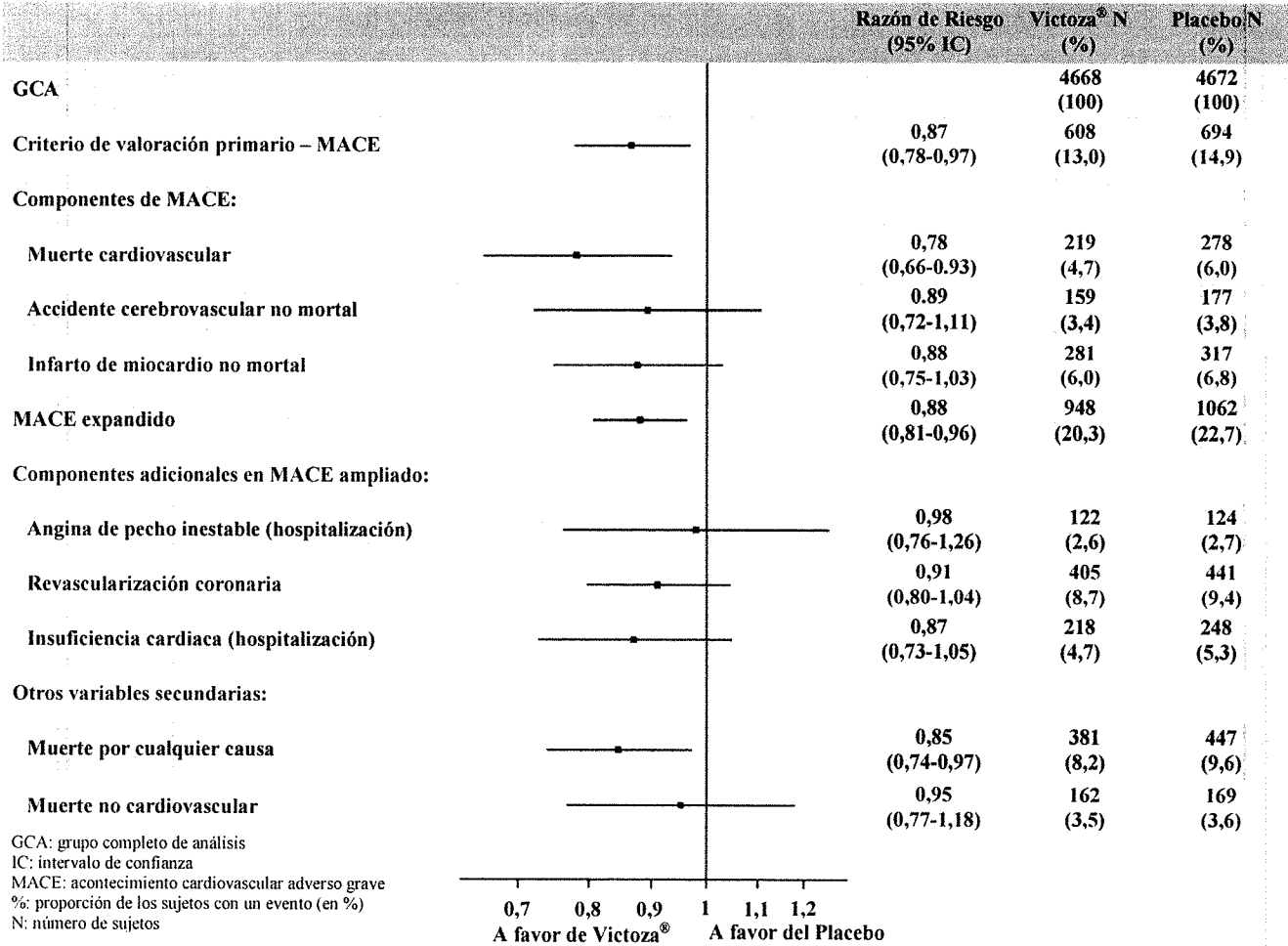


Figura 2: Diagrama de bosque de los análisis de los tipos de acontecimientos cardiovasculares individuales - población GCA

Se observó una reducción significativa y sostenida de la HbA1c desde el inicio hasta el mes 36 con liraglutida frente a placebo, además del tratamiento estándar (-1,16% frente a -0,77%, diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]). La necesidad de intensificación del tratamiento con insulina se redujo un 48% con liraglutida frente a placebo en los pacientes sin tratamiento previo con insulina al inicio del estudio (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO****Presión arterial y frecuencia cardíaca**

Durante la duración de los ensayos de fase 3a, liraglutida disminuyó la presión arterial sistólica en un promedio de 2,3 a 6,7 mmHg desde el inicio y en comparación con el comparador activo la disminución fue de 1,9 a 4,5 mmHg.

Se ha observado un aumento medio de la frecuencia cardíaca basal de 2 a 3 latidos por minuto con liraglutida en ensayos clínicos a largo plazo incluyendo LEADER. En el ensayo LEADER, no se observó impacto clínico a largo plazo del aumento de la frecuencia cardíaca en el riesgo de eventos cardiovasculares.

Evaluación microvascular

En el ensayo LEADER®, los acontecimientos microvasculares incluyeron resultados de nefropatía y retinopatía. El análisis del tiempo hasta el primer evento microvascular para liraglutida frente a placebo tuvo un HR de 0,84 [0,73; 0,97]. El HR para liraglutida frente a placebo fue 0,78 [0,67; 0,92] para el tiempo hasta el primer episodio de nefropatía y 1,15 [0,87; 1,52] para el tiempo hasta el primer episodio de retinopatía.

Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento con liraglutida. Como promedio, el 8,6% de los pacientes desarrolló anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutida.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Victoza® en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección *Posología y forma de administración* para consultar información sobre el uso en población pediátrica).

Otros datos clínicos

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) y sitagliptina (un inhibidor DPP-4, 100 mg) en pacientes mal controlados con tratamiento de metformina (HbA_{1c} media 8,5%), liraglutida a ambas dosis fue estadísticamente superior al tratamiento con sitagliptina en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0,0001). Los pacientes tratados con liraglutida tuvieron una pérdida de peso corporal significativa comparado con la de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

los pacientes tratados con sitagliptina (-2,9 kg y -3,4 kg vs -1,0 kg, $p \leq 0,0001$). Una mayor proporción de pacientes tratados con liraglutida experimentaron náuseas transitorias frente a los pacientes tratados con sitagliptina (20,8% y 27,1% para liraglutida vs 4,6% para sitagliptina). Las reducciones de HbA_{1c} y la superioridad frente a sitagliptina observada después de 26 semanas de tratamiento con liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento (-1,29% y -1,51% vs -0,88%, $p \leq 0,0001$). El cambio de tratamiento con sitagliptina a tratamiento con liraglutida a pacientes después de 52 semanas de tratamiento, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,24% y -0,45%, IC 95%: -0,41 a -0,07 y -0,67 a -0,23) en la semana 78, pero no hubo grupo control formal.

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg una vez al día y exenatida 10 mcg dos veces al día en pacientes mal controlados en tratamiento con metformina y/o sulfonilurea (HbA_{1c} media 8,3%), liraglutida fue estadísticamente superior al tratamiento con exenatida en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,12% vs -0,79%; diferencia estimada del tratamiento (-0,33, IC 95%: -0,47 hasta -0,18). Un número de pacientes significativamente superior alcanzó una HbA_{1c} por debajo de 7% con liraglutida frente a exenatida (54,2% frente a 43,4%, $p=0,0015$). Ambos tratamientos dieron como resultado una pérdida de peso corporal media de aproximadamente 3 kg. El cambio de tratamiento con exenatida a tratamiento con liraglutida a pacientes después de 26 semanas, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,32%, IC 95%: -0,41 a -0,24) en la semana 40, pero no hubo grupo control formal. Durante las 26 semanas hubo 12 acontecimientos graves en 235 pacientes (5,1%) que estaban en tratamiento con liraglutida, mientras que con exenatida hubo 6 acontecimientos graves en 232 pacientes (2,6%). No hubo un patrón coherente en relación al sistema de clasificación de órganos de los acontecimientos.

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg con lixisenatida 20 mcg en 404 pacientes mal controlados en tratamiento con metformina (HbA_{1c} media 8,4%), liraglutida fue superior a lixisenatida en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas de tratamiento (-1,83% vs -1,21%, $p < 0,0001$). Un número de pacientes significativamente superior alcanzó una HbA_{1c} por debajo de 7% con liraglutida frente a lixisenatida (74,2% vs 45,5%, $p < 0,0001$), así como el objetivo de HbA_{1c} inferior o igual a 6,5% (54,6% vs 26,2%, $p < 0,0001$). Se observó una pérdida de peso corporal en ambos grupos de tratamiento (-4,3 kg con liraglutida y -3,7 kg con lixisenatida). Se notificaron efectos adversos gastrointestinales más frecuentemente en el tratamiento con liraglutida (43,6% vs. 37,1%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea es lenta, alcanzando su concentración máxima a las 8-12 horas tras su administración. La concentración máxima estimada de liraglutida fue de 9,4 nmol/l para una única dosis subcutánea de 0,6 mg de liraglutida. Con dosis de 1,8 mg de liraglutida, la media de la concentración en estado estacionario de liraglutida ($ABC_{T/24}$) alcanzó aproximadamente los 34 nmol/l. La exposición a liraglutida incrementó de forma proporcional a la dosis. El coeficiente de variación intra-individual para la ABC de liraglutida fue del 11% con la administración de una única dosis.

La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%.

Distribución

El volumen de distribución aparente tras la administración por vía subcutánea es de 11 - 17 l. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa de liraglutida es de 0,07 l/kg. Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%).

Biotransformación

Durante 24 horas tras la administración de una única dosis radiomarcada de [^3H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma ($\leq 9\%$ y $\leq 5\%$ de la exposición a radioactividad plasmática total). Liraglutida se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación.

Eliminación

Tras una dosis de [^3H]-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta en orina o heces. Únicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con liraglutida a través de orina o heces (6% y 5%, respectivamente). La radiactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6 - 8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
--

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

El aclaramiento medio tras la administración por vía subcutánea de una única dosis de liraglutida es de aproximadamente 1,2 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos y del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes (entre 18 y 80 años).

Sexo: El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes de sexo masculino y femenino y de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos.

Origen étnico: El origen étnico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis farmacocinético de la población en el que se incluyeron pacientes de grupos de población blanca, negra, asiática e hispanoamericana.

Obesidad: El análisis farmacocinético de la población sugiere que el índice de masa corporal (IMC) no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de liraglutida.

Insuficiencia hepática: Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única. La exposición a liraglutida disminuyó un 13-23% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos.

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

Insuficiencia renal: La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal. La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, ClCr 50-80 ml/min), moderada (ClCr 30-50 ml/min) y grave (ClCr <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis, respectivamente. Del mismo modo, en un ensayo clínico a 26 semanas los pacientes con diabetes tipo 2 y fallo renal moderado (ClCr 30-59 ml/min, ver sección *Propiedades farmacodinámicas*) tuvieron una exposición de liraglutida 26%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

menor cuando se comparó con un ensayo separado incluyendo pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal o insuficiencia renal leve.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se observaron tumores no letales en células C de tiroides en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores están provocados por un mecanismo específico no-genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad, pero sí un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de Victoza® durante el periodo intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos no claros sobre las costillas en ratas y en la variación esquelética en el conejo. El crecimiento neonatal se redujo en el caso de las ratas durante su exposición a Victoza® y continuó durante el periodo de destete en el grupo de dosis elevada. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debe a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica.

Después de la inyección intraarterial de liraglutida a conejos, se observaron hemorragias de leves a moderadas, eritema e hinchazón en el lugar de inyección.

Datos farmacéuticos**Lista de excipientes**

~~Fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, agua para preparaciones inyectables.~~

De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.



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

Las sustancias añadidas a Victoza® pueden provocar la degradación de liraglutida. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Periodo de validez

Después de la primera utilización: 1 mes.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar lejos del compartimiento congelador.

Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el dispositivo con la tapa puesta para protegerlo de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y una ~~tap~~ tap éncapa de goma laminada (bromobutilo/poliisopreno) dentro de un dispositivo pre-llenado desechable multidosis hecho de poliolefina y poliacetal.

Cada dispositivo contiene 3 ml de solución, pudiendo suministrar 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg ó 10 dosis de 1,8 mg.

Envases con 1, 2 o 3, dispositivos pre-llenados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Victoza® no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro.

Victoza® no se debe utilizar si se ha congelado.

Victoza® se puede administrar con agujas de una longitud de hasta 8 mm y un grosor de 32G o mayor. El dispositivo está diseñado para su utilización con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist®.

Las agujas no están incluidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección de acuerdo a las normativas locales y que conserve el dispositivo sin la aguja puesta. De esta forma se evita la contaminación, las infecciones y la pérdida de producto. Así también se garantiza que la dosificación es la precisa.

Titular de la autorización de comercialización

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Victoza[®], NovoFine[®] and NovoTwist[®] are marcas registradas de propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2017

Novo Nordisk A/S

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

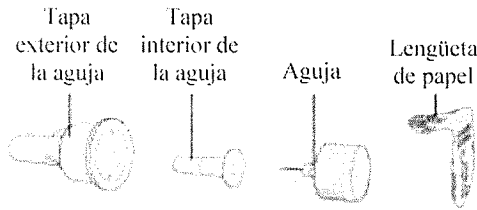
INSTRUCCIONES DE USO DEL DISPOSITIVO VICTOZA®

Por favor, lea cuidadosamente estas instrucciones antes de usar su dispositivo.

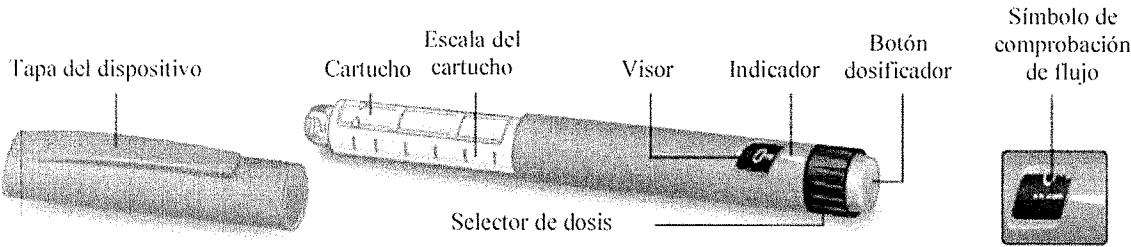
Su dispositivo incluye 18 mg de liraglutida. Puede seleccionar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg y 1,8 mg.

El dispositivo está diseñado para usarse con agujas para inyección desechables NovoFine® o NovoTwist™ con una longitud máxima de 8 mm y tan delgadas como 32 G (0,25/0,23 mm).

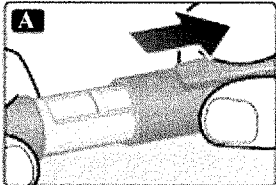
Aguja (ejemplo)



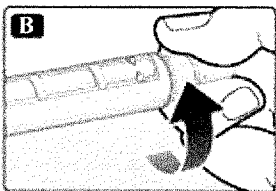
DispositivoVictoza®



- **Prepare su dispositivo**
- **Verifique el nombre y el código de color** de su dispositivo para asegurarse de que contenga liraglutida. Usar el medicamento incorrecto podría causarle grave daño.
- **Retire la tapa del dispositivo.**

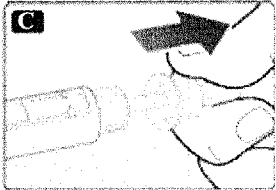
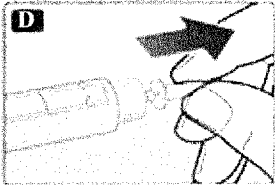


Retire la lengüeta de papel de una aguja desechable nueva. Enrosque la aguja en línea recta y con firmeza en su dispositivo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

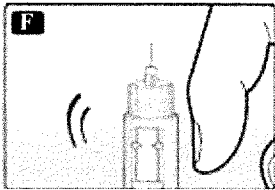
VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para después.	
Retire la tapa interior de la aguja y deséchela.	
•  Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtración de liraglutida, agujas obstruidas e imprecisión de la dosis. •  Tenga cuidado de no doblar ni dañar la aguja. •  Nunca coloque la tapa interior de nuevo sobre la aguja una vez que la haya retirado. Podría lastimarse con la aguja. •	
Cuidado del dispositivo • No trate de reparar ni desarmar el dispositivo. • Mantenga el dispositivo alejado del polvo, suciedad y todo tipo de líquidos. • Limpie el dispositivo con un paño húmedo y detergente suave. • No trate de lavarlo, sumergirlo ni lubricarlo: puede dañar el dispositivo.	
 Información importante • No comparta el dispositivo ni las agujas con nadie. • Mantenga el dispositivo fuera del alcance de otras personas, especialmente de los niños.	
Con cada dispositivo nuevo, verifique el flujo Siempre verifique el flujo antes de inyectarse por primera vez con un dispositivo nuevo. Si su dispositivo ya está en uso, vaya a ‘Seleccionar la dosis’, paso H. Gire el selector de dosis hasta que el símbolo de verificación de flujo esté alineado con el indicador.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Sostenga el dispositivo con la aguja orientada hacia arriba. Golpee suavemente el cartucho con el dedo. Esto asegurará que cualquier burbuja de aire se acumule en la parte superior del cartucho.

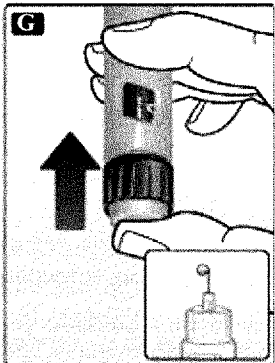


Mantenga la aguja hacia arriba y presione el botón dosificador hasta que 0 mg esté alineado con el indicador.

Debe aparecer una gota de liraglutida en la punta de la aguja. Si esta no aparece, repita los pasos E al G hasta cuatro veces.

Si aún no aparece ninguna gota de liraglutida, cambie la aguja y repita los pasos E al G una vez más.

Si sigue sin observar una gota de liraglutida, no use el dispositivo. Esto indica que el dispositivo está dañado y deberá usar uno nuevo.



 En caso de que se le haya caído el dispositivo contra una superficie dura o cuando sospeche que algo no está bien, siempre coloque una aguja desechable nueva y verifique el flujo antes de inyectar.

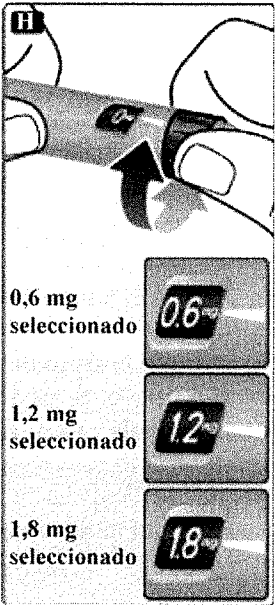
Seleccionar la dosis

Siempre verifique que el indicador esté alineado con 0 mg.

- Gire el selector de dosis hasta que la dosis que usted requiera esté alineada con el indicador (0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg).
- Si por error selecciona la dosis equivocada, simplemente gire el selector hacia un lado o el otro hasta que la dosis adecuada se alinee con el indicador.
- Tenga cuidado de no presionar el botón dosificador al girar el selector al revés, pues podría derramarse liraglutida.
- Si el selector de dosis se detiene antes de poder seleccionar la dosis requerida, quiere decir que no queda suficiente liraglutida para una dosis completa. En cuyo caso usted podrá:

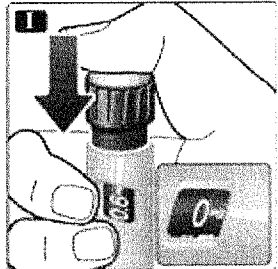
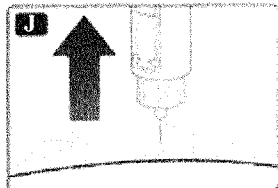
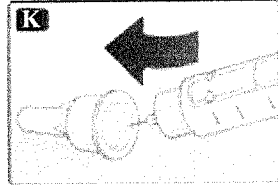
Dividir su dosis en dos inyecciones:

Gire el selector de dosis en cualquier dirección hasta que 0,6 mg o 1,2 mg estén alineados con el indicador. Inyecte la dosis. Prepare un nuevo dispositivo para inyección e inyecte el número restante de mg para completar su dosis.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Solo puede dividir la dosis entre su dispositivo actual y uno nuevo si un profesional de la salud le enseña o se lo aconseja. Use una calculadora para planificar las dosis. Si divide la dosis incorrectamente, es posible que inyecte mucha o muy poca liraglutida. Inyectar la dosis completa con un nuevo dispositivo: Si el selector de dosis se detiene antes de que 0,6 mg se alinee con el indicador, prepare un nuevo dispositivo e inyecte la dosis completa con el nuevo dispositivo.	
 No trate de seleccionar otras dosis que no sean 0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg. Los números en el visor deben alinearse de manera precisa con el indicador para asegurar que reciba la dosis correcta. El selector de dosis hace clic al girarlo. No debe basarse en estos clics para seleccionar su dosis. No se base en la escala del cartucho para medir cuánta liraglutida inyectar: no es suficientemente preciso.	
Inyectar la dosis Introduzca la aguja en la piel usando la técnica de inyección que le enseñó su médico o personal de enfermería y luego proceda como se indica a continuación: Presione el botón dosificador e inyecte hasta que 0 mg se alinee con el indicador. Tenga cuidado de no tocar el visor con los demás dedos y de no presionar de lado el botón dosificador al inyectar. Hacerlo podría bloquear la inyección. Mantenga el botón dosificador presionado y deje la aguja bajo su piel durante al menos seis segundos. Esto es para asegurarse de recibir la dosis completa.	
Extraiga la aguja. • Al hacerlo quizá note una gota de liraglutida en la punta de la aguja. • Esto es normal, y no tiene efecto sobre la dosis que acaba de recibir.	
Guíe la punta de la aguja dentro de la tapa exterior de la aguja sin tocar la tapa exterior.	

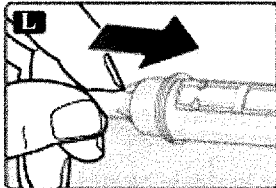


FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO

Cuando la aguja esté cubierta, empuje cuidadosamente la tapa exterior de la aguja hasta taparla completamente. Una vez hecho esto, desenrosque la aguja, deséchela con cuidado y coloque de nuevo la tapa del dispositivo.



Cuando el dispositivo esté vacío, deséchelo con cuidado, asegurándose de haber retirado la aguja. Por favor, siga los requisitos locales a la hora de desechar el dispositivo y las agujas.

- ⚠ **Siempre retire la aguja después de cada inyección** y almacene su dispositivo sin la aguja puesta.
- ⚠ Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtración de liraglutida, agujas obstruidas e imprecisión en la dosis.
- ⚠ Las personas que asisten pacientes **deben tener cuidado al manipular agujas usadas** para evitar sufrir lesiones e infecciones cruzadas.

Integración de la información

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL