



Certificate of a Medicinal Product¹

Certificado de Medicamento¹

Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **01/16/94964**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croatie, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacia, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

CHILE

1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Victoza Solución inyectable en pluma precargada

1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:

Un ml de solución contiene 6 mg de liraglutida. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml; 3 plumas precargadas

For complete composition including excipients, see attached. ⁴ / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁴

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché ? ⁵

sí

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd

The Danish Chamber of Commerce do hereby
confirm that the company is a member of our organization
and know to us as worthy of confidence.

21 JAN 2016

Danish Chamber of Commerce
Secretary: Pia Lind



Confidential



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

LEGALIZADO EN EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE CHILE
FIRMA DEL Sr. (a) *[Signature]*
18 FEB 2016
Miguel REYES VARGAS
Oficial de Legalizaciones

1. Land: Danmark
Country: Denmark
Dette offentlige dokument / This public document
2. er underskrevet af / has been signed by
Pia Lind
3. i egenskab af / acting in the capacity of
Sekretær / Secretary
4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Dansk Erhverv / Danish Chamber of Commerce

Attesteret / Certified

5. i København
at Copenhagen
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. Nr. / N° **DNK-00453640**
9. Segl/stempel / Seal/stamp:

6. den **21. januar 2016**
the **21 January 2016**
10. Underskrift / Signature:
[Signature]
Julie Poulin Kristensen



**CONSULADO DE CHILE
COPENHAGUE, DINAMARCA**

Se legaliza la firma de *Julie Poulin Kristensen*
Oficial de Legalizaciones del Ministerio
de Relaciones Exteriores de Dinamarca

Actuación Nro. *101* Arancel Nro. 4/10
Derechos US\$ *12* Diferencia % *136*
Total percibido en US\$ *1326*
Pagado en moneda del país: DKK *86*

Copenhague, *22* de *01* de *2016*

[Signature]
Mario Luis Silva
Cónsul





- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

sí

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/09/529/003, 30.6.2009

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) :

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

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché : ⁸

a

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée : ⁹

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dinamarca (también responsable de la liberación de los lotes en la UE) [Y] Novo Nordisk Pharmaceutical Industry, Inc., 3612 Powhatan Road, Clayton, North Carolina 27527, EE.UU. (también responsable del envasado primario y secundario). Fabricantes responsables del envasado secundario: Novo Nordisk A/S, Brennum Park, 3400 Hillerød, Dinamarca [Y] Novo Nordisk A/S, Hallas Allé, 4400 Kalundborg, Dinamarca.

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé ? ¹⁰

no

- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché ? ¹¹

sí



Confidential





- 2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

sí

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

- 3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

- 3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

sí

- 3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

sí

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

sí



Confidential





EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Certificate: 01/16/94964
Request: 58412

Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom

Telephone / Teléfono / Téléphone: **+44 (0)20 3660 6000**
Facsimile / Fax / Télécopie: **+44 (0)20 3660 5525**
E-mail / Correo electrónico / Courrier électronique: **certificate@ema.europa.eu**

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Maria Antonietta Antonelli

Signature / Firma / Signature:



Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

19.1.2016



Confidential



Notas explicativas

- ¹ El presente certificado, en el formato recomendado por la OMS, fija el estatus del medicamento y del solicitante del certificado en la región exportadora en el momento de la emisión. Es para un único medicamento y en un momento dado, ya que las disposiciones de fabricación y la información aprobada en relación a diferentes formas farmacéuticas y dosis pueden variar.
- ² Cuando sea posible, se utilizará la denominación común internacional (DCI) o la denominación común nacional (DCN).
- ³ Se adjunta la fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica.
- ⁴ La provisión de los detalles de la composición cuantitativa está sujeto al requerimiento del poseedor de la Autorización de la comercialización comunitaria.
- ⁵ Cuando corresponda, se adjuntarán los detalles de cualesquiera condiciones o restricciones existentes al suministro y uso del medicamento que entra en la autorización de comercialización comunitaria.
- ⁶ No aplicable.
- ⁷ Indíquese, cuando corresponda, si la autorización de comercialización comunitaria se ha concedido en circunstancias excepcionales, aprobación condicional o si aún no se ha aprobado el medicamento.
- ⁸ La persona responsable de la introducción del medicamento en el mercado:
- (a) fabrica la forma farmacéutica terminada;
 - (b) envasa y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente; o
 - (c) no realiza nada de lo anterior.
- ⁹ Esta información únicamente puede proporcionarse con el consentimiento del titular de la autorización de comercialización comunitaria o, en el caso de medicamentos no registrados, del solicitante. La no cumplimentación de esta sección (2.3.1) indica que la parte en cuestión no ha aceptado la inclusión de esta información. Hay que señalar que la información relativa al lugar de producción forma parte de la Autorización de comercialización comunitaria. Si cambia éste lugar, ha de actualizarse la autorización de comercialización comunitaria o dejará de tener validez.
- ¹⁰ Esto hace referencia al documento que resume las razones técnicas por las que se ha autorizado el medicamento.
- ¹¹ Esto hace referencia a la información sobre el medicamento que forma parte de la autorización de comercialización comunitaria.
- ¹² En este caso, se exige el permiso del titular de la autorización de comercialización comunitaria para emitir el certificado. Este permiso ha de remitirse a la Agencia Europea de Medicamentos.
- ¹³ Si aplicable, la razón por la que el medicamento no tiene una autorización de comercialización comunitaria, por ejemplo:
- (a) el medicamento se ha creado exclusivamente para el tratamiento de condiciones, en particular enfermedades tropicales no endémicas en el país de exportación.
 - (b) el medicamento se ha reformulado para mejorar su estabilidad en condiciones tropicales.
 - (c) el medicamento se ha reformulado para excluir excipientes de uso no autorizado en medicamentos en el país de importación.
 - (d) el medicamento se ha reformulado para cumplir un límite de dosificación máximo diferente de un principio activo.
 - (e) cualquier otra razón, según se detalla.
- ¹⁴ "No aplicable" significa que la fabricación tiene lugar en una región distinta a la que emite el certificado del medicamento y que la inspección se lleva a cabo a instancia del país de fabricación.
- ¹⁵ Los requisitos de buena práctica en la fabricación y control de calidad de los medicamentos a que se hace referencia en el certificado son los incluidos en el informe del trigésimo segundo Comité de expertos sobre especificaciones relativas a preparados farmacéuticos (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1). Las recomendaciones de aplicación específica a los medicamentos biológicos se han formulado por el Comité de expertos de la OMS sobre normalización biológica (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1).
- ¹⁶ Esta sección se cumplimenta cuando el titular de la autorización de comercialización comunitaria o el solicitante corresponde a los estatus (b) ó (c) descritos en la nota 8 supra. Tiene especial importancia cuando participan contratas extranjeras en la fabricación del medicamento. En estas circunstancias, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora información para identificar a las partes contratantes responsables de cada etapa de fabricación de la forma farmacéutica terminada e indicar la cuantía y extensión de los controles que se ejercen a cada una de estas partes.



STATEMENT OF QUANTITATIVE COMPOSITION
DECLARACIÓN DE COMPOSICIÓN CUANTITATIVA
ÉNONCÉ DE LA COMPOSITION QUANTITATIVE

1. Name and pharmaceutical form of the Medicinal Product:
Nombre y forma farmacéutica del medicamento:
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada

2. Number(s) in the Community Register of Medicinal Products:
Número(s) de autorización de comercialización comunitaria:
Numéro(s) au registre communautaire de mise sur le marché:

EU/1/09/529/001-005

3. Qualitative and quantitative composition of the Medicinal Product:
Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento:
Composition qualitative et quantitative du médicament:

Active ingredient(s): Principio(s) activo(s): Substance(s) active(s):	Quantities and units: Cantidades y unidades: Quantités et unités:		
Liraglutida	6.0	mg	Por ml
Other ingredient(s): Otros ingrediente(s): Excipient(s):	Quantities and units: Cantidades y unidades: Quantités et unités:		
Fosfato disódico, dihidratado Fenol Proilenglicol Hidróxido de sodio Ácido Clorhídrico Agua para inyectables	1.42 5.5 14.0 Cantidad apropiada Cantidad apropiada Hasta 1.0 ml	mg mg mg	Por ml



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Una pluma precargada 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 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Victoza está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (ver secciones 4.4 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).

4.2 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 tiazolidindiona. La dosis empleada de metformina y tiazolidindiona 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 basal. Cuando se añade Victoza a una terapia con sulfonilurea o insulina basal, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea o insulina basal para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

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

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 (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (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 disfunción renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Actualmente la experiencia terapéutica en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victoza en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). 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 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 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Liraglutida no es un sustituto de la insulina.

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

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.

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.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra liraglutida en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección 4.8). Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina basal.

Deshidratación

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

4.5 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 de la INR (Razón Internacional Normalizada) más frecuente.

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.

Digoxina

La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en la AUC 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 AUC 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 alcanzada la homeostasia en pacientes con diabetes tipo 2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). 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.

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 5.3). 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.

4.7 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 basal.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo, 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 se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos de fase 3 controlados a largo plazo y en notificaciones espontáneas (poscomercialización). Las frecuencias de las notificaciones espontáneas relacionadas (poscomercialización) se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3. 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 3 y notificaciones espontáneas (poscomercialización)

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		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo			



Trastornos cardíacos		Aumento de la frecuencia cardíaca			
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)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito		
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Fallo renal agudo		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección	Malestar		

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 en el ensayo con liraglutida en monoterapia. Se puede producir con poca frecuencia hipoglucemia grave 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 5.1).

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.

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%).

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 durante su comercialización.

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 incluido en el Anexo V**.

4.9 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 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo las insulinas. Código ATC: A10BX07

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 beta pancreáticas. 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: autoasociación, 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 semivida 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 dependiente de la glucosa. 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 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 de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Se han llevado a cabo cinco ensayos clínicos controlados, aleatorizados y de doble ciego para evaluar los efectos de liraglutida sobre el control glucémico (Tabla 2-5). El tratamiento con liraglutida produjo mejoras clínica y estadísticamente significativas en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa posprandial, en comparación con el placebo.

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

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

- Control glucémico

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 (Tablas 2 a 5).

Combinación con metformina

Tabla 2 Victoza en combinación con metformina (26 semanas)

Tratamiento añadido a metformina	1,8 mg de liraglutida	1,2 mg de liraglutida	Placebo + metformina ²	Glimepirida ¹ + metformina
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------------------	---------------------------------------



	+ metformina ²	+ metformina ²		
N	242	240	121	242
HbA_{1c} media (%)				
Niveles basales	8,4	8,3	8,4	8,4
Cambio respecto a los niveles basales	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7%				
Todos los pacientes	42,4	35,3	10,8	36,3
Monoterapia de antidiabéticos orales anterior	66,3	52,8	22,5	56,0
Peso corporal medio (kg)				
Niveles basales	88,0	88,5	91,0	89,0
Cambio respecto a los niveles basales	-2,79	-2,58	-1,51	0,95

¹ glimepirida 4 mg/día; ² metformina 2.000 mg/día

Combinación con sulfonilurea

Tabla 3 Victoza en combinación con glimepirida (26 semanas)

Tratamiento añadido a glimepirida	1,8 mg de liraglutida + glimepirida ²	1,2 mg de liraglutida + glimepirida ²	Placebo + glimepirida ²	Rosiglitazona ¹ + glimepirida ²
N	234	228	114	231
HbA_{1c} media (%)				
Niveles basales	8,5	8,5	8,4	8,4
Cambio respecto a los niveles basales	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
(%) pacientes que han alcanzado HbA_{1c} <7%				
Todos los pacientes	41,6	34,5	7,5	21,9
Monoterapia de antidiabéticos orales anterior	55,9	57,4	11,8	36,1
Peso corporal medio (kg)				
Niveles basales	83,0	80,0	81,9	80,6
Cambio respecto a los niveles basales	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazona 4 mg/día; ² glimepirida 4 mg/día

Combinación con tiazolidindiona y metformina

Tabla 4 Victoza en combinación con metformina + rosiglitazona (26 semanas)

Tratamiento añadido a metformina + rosiglitazona	1,8 mg de liraglutida + metformina ¹ + rosiglitazona ²	1,2 mg de liraglutida + metformina ¹ + rosiglitazona ²	Placebo + metformina ¹ + rosiglitazona ²	N/A
N	178	177	175	
HbA_{1c} media (%)				
Niveles basales	8,56	8,48	8,42	
Cambio respecto a los niveles basales	-1,48	-1,48	-0,54	



(%) pacientes que han alcanzado			
HbA_{1c} <7%	53,7	57,5	28,1
Todos los pacientes			
Peso corporal medio (kg)			
Niveles basales	94,9	95,3	98,5
Cambio respecto a los niveles basales	-2,02	-1,02	0,60

¹ Metformina 2.000 mg/día; ² rosiglitazona 4 mg dos veces al día

Combinación con sulfonilurea y metformina

Tabla 5 Victoza en combinación con glimepirida + metformina (26 semanas)

Tratamiento añadido a metformina+ glimepirida	1,8 mg de liraglutida + metformina ² + glimepirida ³	N/A	Placebo + metformina ² + glimepirida ³	Insulina glargina ¹ + metformina ² + glimepirida ³
N	230		114	232
HbA_{1c} medio (%)				
Niveles basales	8,3		8,3	8,1
Cambio con respecto a los niveles basales	-1,33		-0,24	-1,09
(%) pacientes que han alcanzado				
HbA_{1c} <7%				
Todos los pacientes	53,1		15,3	45,8
Peso corporal medio (kg)				
Niveles basales	85,8		85,4	85,2
Cambio respecto a los niveles basales	-1,81		-0,42	1,62

¹ La posología de insulina glargina fue abierta y se aplicó según la siguiente directriz de titulación. La titulación de la dosis de insulina glargina fue realizada por el paciente tras las instrucciones del investigador. ² Metformina 2.000 mg/día, ³ glimepirida 4 mg/día.

Directriz de titulación de insulina glargina

Automedición de glucosa plasmática en ayunas	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 aspart (con la comida principal). En el brazo 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 aspart (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).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo doble ciego en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg frente a placebo como tratamiento añadido a la insulina y/o antidiabéticos orales en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada, liraglutida fue superior al tratamiento con placebo en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,05% vs -0,38%).

Significativamente más pacientes alcanzaron una HbA_{1c} por debajo del 7% con liraglutida en comparación con placebo (52,8% vs 19,5%). Se observó en ambos grupos una disminución del peso corporal: -2,4 kg con liraglutida vs -1,09 kg con placebo. Existió un riesgo comparable de episodios hipoglucémicos entre los dos grupos de tratamiento. El perfil de seguridad de liraglutida fue, por lo general, similar al observado en otros estudios con liraglutida.

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

Tras 26 semanas, liraglutida en combinación con metformina, glimepirida, o metformina y rosiglitazona, dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor ($p \leq 0,0001$) de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ en comparación con los pacientes que recibieron estos medicamentos solos.

- **Glucosa plasmática en ayunas**

El tratamiento con liraglutida solo o 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 posprandial**

Liraglutida reduce la glucosa posprandial 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/insulina. En un subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 (N=29) se demostró una mejora en la secreción de insulina de fase uno y dos tras 52 semanas de tratamiento con liraglutida.

- **Peso corporal**

Liraglutida 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



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 (95% IC 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.

- **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 4.2 para consultar la 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 los pacientes tratados con sitagliptina (-2,9 kg y -3,4 kg vs -1,0 kg, p<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<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%, 95% IC: -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, 95% IC: -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% vs 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%, 95% IC: -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.

5.2 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 ($AUC_{\tau/24}$) alcanzó aproximadamente los 34 nmol/l. La exposición a liraglutida incrementó de forma proporcional a la dosis. El coeficiente de variación intraindividual para el AUC 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.

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 28% respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis.

Del mismo modo, en un ensayo clínico de 26 semanas, los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (CrCl 30-59 ml/min, ver sección 5.1) tuvieron una exposición a liraglutida un 26% menor en comparación con pacientes con diabetes tipo 2 y función renal normal o insuficiencia renal leve que fueron incluidos en otro ensayo.

5.3 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 dos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidrato
Propilenglicol
Fenol
Agua para preparaciones inyectables

6.2 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.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Después de la primera utilización: 1 mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar lejos del congelador.

Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio tipo I) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón (bromobutilo/poliisopreno) dentro de una pluma precargada desechable multidosis hecha de poliolefina y poliacetal.

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

Envases con 1, 2, 3, 5 o 10 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 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. La pluma está diseñada para su utilización con agujas desechables NovoFine o NovoTwist.

Las agujas no están incluidas.

Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección de acuerdo a las normativas locales y que conserve la pluma 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 precisa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/529/001-005



9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/06/2009

Fecha de la última renovación: 11/04/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN



Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para Victoza, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En una evaluación y revisión acumulada de las sobredosis, se identificaron un total de 84 casos (92 acontecimientos) asociados con el uso de liraglutida. La mayoría de los acontecimientos relacionados con la sobredosis, que incluyeron náuseas, vómitos y diarrea intensos, fueron no graves. Ninguno de los pacientes notificó hipoglucemia grave y todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. En base a estos datos, el PRAC concluyó que la sección 4.9 del Resumen de las Características del producto (RCP) y la sección correspondiente en el prospecto se deben actualizar con respecto al riesgo de sobredosis.

Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles en relación con liraglutida, el PRAC considera que se justifican los cambios en la información del producto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para Victoza, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo LIRAGLUTIDA es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.

