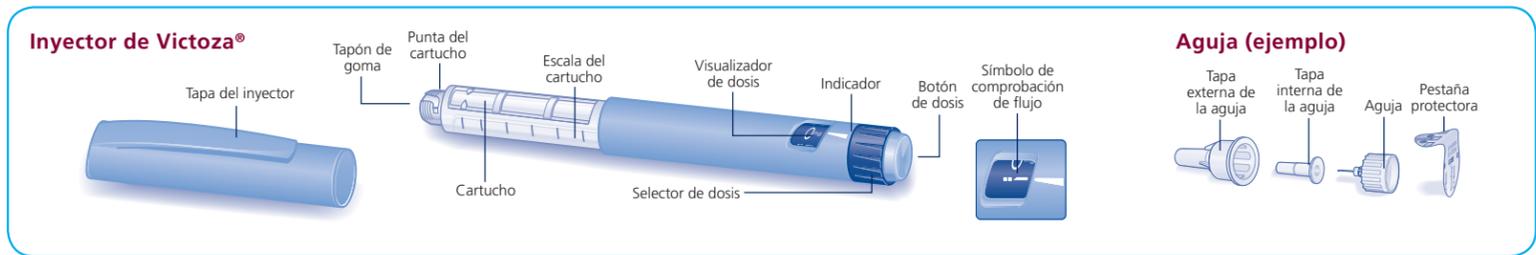
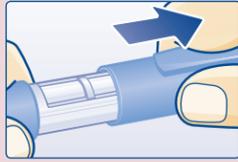


Instrucciones de uso



Preparación del inyector



Saque su nuevo inyector de Victoza® del refrigerador. Lávese las manos con agua y jabón antes de utilizarlo.

Revise la etiqueta del inyector antes de cada uso para asegurarse de que se trata de su inyector de Victoza®.

Retire la tapa del inyector.

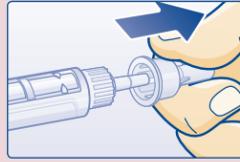
Revise la presencia de Victoza® en el cartucho. El líquido debe ser transparente, incoloro y no debe contener partículas. De lo contrario, no lo utilice.

Limpie el tapón de goma con un hisopo con alcohol.

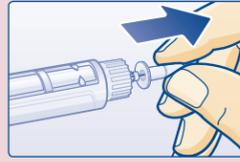


Retire la pestaña protectora de la tapa externa de la aguja.

Presione la tapa externa que contiene la aguja en forma recta en el inyector, luego ajuste la aguja hasta que quede firme.



Retire la tapa externa de la aguja. No la descarte.



Retire la tapa interna de la aguja y descártela. Puede aparecer una pequeña gota de líquido. Esto es normal.

Si es la primera vez que utiliza un nuevo cartucho, siga estos pasos

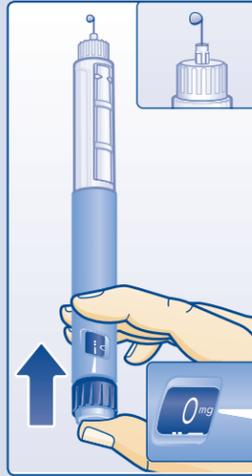
Primer uso de cada inyector nuevo



Gire el selector de dosis hasta que el símbolo de comprobación de flujo (→) se alinee con el indicador. El símbolo de comprobación de flujo no administra la dosis según lo indicado por su proveedor de atención médica. Solo es necesario que realice esto UNA VEZ para cada inyector nuevo y ÚNICAMENTE debe hacerlo la primera vez que utilice un nuevo inyector.



Sostenga el inyector con la aguja hacia arriba. Golpee suavemente el cartucho con el dedo algunas veces para las burbujas de aire se muevan a la parte superior del cartucho.



Mantenga la aguja hacia arriba y presione el botón de dosis hasta que 0 mg quede alineado con el indicador. Repita esto hasta 6 veces, hasta que aparezca una gota de Victoza® en la punta de la aguja.

Si aun así no aparece una gota de Victoza®, utilice un nuevo inyector y comuníquese con Novo Nordisk al 1-877-484-2869.

Si ya ha utilizado su inyector, siga estos pasos

Luego de preparar un nuevo inyector, siga estos pasos

Uso de rutina e inyección de la dosis

Uso de rutina. Prepare su inyector Victoza® para la inyección según se describe en la sección "Preparación del inyector". La sección "Primer uso de cada inyector nuevo" solo debe seguirse cuando se utiliza un inyector nuevo por primera vez.



Marque la dosis con el dial. El inyector de Victoza® puede administrar una dosis de 0,6 mg (dosis inicial), 1,2 mg o 1,8 mg. Asegúrese de saber la dosis de Victoza® que el médico le ha indicado. Gire el selector de dosis hasta que la dosis necesaria se alinee con el indicador (0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg). Escuchará un "clic" cada vez que gire el selector de dosis. **No cuente la cantidad de clics que escucha para ajustar la dosis.**

Si escoge una dosis incorrecta, cámbiela girando el selector de dosis hacia atrás o adelante hasta que la dosis correcta quede alineada con el indicador. Tenga cuidado de no presionar el botón de dosis al girar el selector de dosis, ya que esto puede hacer que salga medicamento Victoza®.

Inyección de la dosis. Inserte la aguja en la piel del estómago, muslo o en la parte superior del brazo. Utilice la técnica de inyección que su proveedor de atención médica le mostró. **No se inyecte Victoza® en una vena ni en un músculo.**



Presione en el centro del botón de dosis para administrar la inyección hasta que 0 mg se alinee con el indicador.

Asegúrese de no tocar el visualizador de dosis con sus otros dedos ya que esto puede bloquear la inyección.



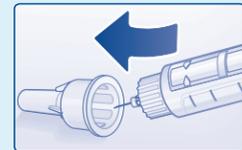
Mantenga el botón de dosis presionado y asegúrese de mantener la aguja por debajo de la piel durante 6 segundos completos para asegurarse de inyectar la dosis completa. Mantenga su dedo en el botón de inyección hasta retirar la aguja de la piel.

Rote los lugares de la inyección dentro del área que elija para cada dosis. **No** utilice el mismo lugar de inyección para cada inyección.



Retire la aguja

Es posible que observe una gota de Victoza® en la punta de la aguja. Esto es normal y no afecta la dosis que acaba de aplicarse. Si aparece sangre después de retirar la aguja de la piel aplique un poco de presión, pero **no frote la zona.**



Coloque la tapa exterior de la aguja cuidadosamente sobre la aguja. Desenrosque la aguja. Retire cuidadosamente la aguja del inyector de Victoza® después de cada uso.

Coloque las agujas usadas en un contenedor que se pueda cerrar y que sea a prueba de pinchazos. Si su inyector de Victoza® está vacío o si lo ha estado utilizando durante 30 días (incluso si no está vacío), debe desecharlo. Puede utilizar un contenedor para elementos cortantes (como un contenedor rojo para desechos biológicos peligrosos), un contenedor rígido de plástico (como una botella de detergente vacía) o un contenedor de metal con una tapa a rosca (como un tarro de café vacío).

Pídale a su proveedor de atención médica instrucciones sobre la manera adecuada de desechar las agujas, los inyectores y el contenedor usados. No arroje el contenedor desechable en la basura doméstica. No recicle los desechos.

Cómo comenzar a utilizar su inyector Victoza®



Introducción

Lea primero la Guía del medicamento que se incluye con su inyector de Victoza® y luego lea estas Instrucciones de uso para el paciente para saber cómo utilizar su inyector de Victoza® correctamente.

Estas instrucciones no reemplazan una conversación con su proveedor de atención médica sobre su afección o tratamiento.

Su inyector de Victoza® contiene 3 ml (18 mg) de Victoza® y administrará dosis de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg. La cantidad de dosis que puede administrarse con un inyector de Victoza® depende de la dosis de medicamento que se le ha recetado. Su proveedor de atención médica le indicará qué cantidad de Victoza® debe utilizar.

El inyector de Victoza® debe utilizarse con agujas descartables Novo Nordisk. Consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico para obtener más información sobre las agujas para su inyector de Victoza®.

Información importante

- **No comparta su inyector de Victoza® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja.** Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.
- Siempre utilice una aguja nueva para cada inyección.
- Mantenga su inyector de Victoza® y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños
- Si deja caer su inyector de Victoza®, repita el proceso de "Primer uso de cada inyector nuevo"
- Asegúrese de no doblar ni dañar la aguja
- No utilice la escala del cartucho para medir la cantidad de Victoza® que debe inyectarse
- Tenga cuidado al manipular agujas usadas para evitar lesiones por pinchazos
- Puede utilizar su inyector de Victoza® por hasta 30 días luego de que lo utilice por primera vez

Cómo cuidar de su inyector de Victoza®

- Luego de retirar la aguja, coloque la tapa del inyector sobre su inyector de Victoza® y conserve el inyector de Victoza® sin la aguja colocada.
- No intente cargar su inyector de Victoza®, este viene precargado y es desechable
- No intente reparar su inyector ni desarmarlo.
- Mantenga su inyector de Victoza® lejos del polvo, la suciedad y los líquidos
- Si necesita limpiarlo, pase un paño limpio y húmedo por el exterior del inyector.

Si tiene algún problema con el uso del inyector de Victoza®, llame sin cargo al 1-877-484-2869 o visite victoza.com.

¿Cómo debo conservar el inyector de Victoza®?

Antes de utilizarlo:

- Conserve su inyector nuevo, sin usar, de Victoza® en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C).
- Si el inyector de Victoza® queda fuera del refrigerador (por error) antes de su primer uso, debería utilizarlo o desecharlo dentro de un plazo de 30 días.
- No congele su inyector de Victoza® ni utilice Victoza® si estuvo congelado. No coloque el inyector de Victoza® cerca del elemento de enfriamiento del refrigerador.

Inyector en uso:

- Conserve el inyector de Victoza® a temperatura ambiente, entre 59 °F y 86 °F (15 °C a 30 °C), o en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C), durante 30 días.
- Si transporta el inyector fuera de su hogar, consérvelo a una temperatura de entre 59 °F y 86 °F (15 °C a 30 °C).
- Si Victoza® se ha expuesto a temperaturas superiores a 86 °F (30 °C), debería desecharse.
- Proteja su inyector de Victoza® del calor y la luz solar.
- Mantenga la tapa colocada en el inyector de Victoza® cuando este no se utilice.
- Utilice el inyector de Victoza® solo durante 30 días. Después de 30 días, deseche el inyector de Victoza® utilizado, incluso si todavía contiene medicamento.
- Victoza® no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento impresa en la caja.

Resumen de información importante de seguridad:

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Victoza®?

Victoza® puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Posibles tumores en la tiroides, incluido el cáncer.** Informe a su proveedor de servicios médicos si encuentra un bulto o hinchazón en el cuello, ronquera, dificultad para tragar o falta de aliento. Estos pueden ser síntomas de cáncer de tiroides. En estudios con ratas y ratones, Victoza® y otros medicamentos que actúan como Victoza®, causaron tumores en la tiroides, incluido cáncer de tiroides. Se desconoce si Victoza® causará tumores de tiroides o un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (CMT) en seres humanos.

¿Quiénes no deben usar Victoza®?

No use Victoza® si:

- usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (MTC) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2.
- es alérgico a la liraglutida o a cualquiera de los ingredientes de Victoza®.

Indicaciones y uso:

¿Qué es Victoza®?

Victoza® (liraglutide [rDNA origin] injection) es un medicamento recetado inyectable que puede ayudar a mejorar el nivel de azúcar en sangre (glucosa) en adultos con diabetes tipo 2 cuando se combina con dieta y actividad física.

- No se recomienda Victoza® como primer medicamento para tratar la diabetes.
- Se desconoce si Victoza® se puede usar en pacientes que tuvieron pancreatitis.
- Victoza® no sustituye la insulina y no se debe usar en personas con diabetes tipo 1 o cetoadicidosis diabética.
- Se desconoce si Victoza® se puede usar con insulina administrada con las comidas.
- Se desconoce si Victoza® es segura y eficaz para usar en niños.

Información importante de seguridad adicional:

¿Qué le debo informar a mi proveedor de servicios médicos antes de usar Victoza®?

Antes de usar Victoza®, informe a su proveedor de servicios médicos si:

- tiene o ha tenido problemas de páncreas, riñones o hígado.

- tiene o ha tenido alguna otra afección de salud o graves problemas de estómago, como lentitud para vaciar el estómago (gastroparesia) o problemas para digerir alimentos.
- está embarazada o amamantando o tiene pensado quedar embarazada o amamantar.

Informe a su proveedor de servicios médicos sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta con y sin receta, vitaminas, suplementos de hierbas y otros medicamentos para tratar la diabetes, incluida la insulina o las sulfonilureas.

¿Cómo debo usar Victoza®?

- **No mezcle Victoza® con insulina en la misma inyección.**
- Puede aplicar una inyección de Victoza® e insulina en el mismo área del cuerpo (como el estómago), pero no una junto a otra.
- **No comparta su inyector de Victoza® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja.** Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Victoza®?

Victoza® puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Deje de usar Victoza® y llame a su proveedor de servicios médicos de inmediato si tiene un dolor intenso en el área del estómago (abdomen) que persiste, con o sin vómitos. Es posible que sienta el dolor desde su abdomen hacia su espalda.
- **Bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Puede correr un mayor riesgo de un nivel bajo de azúcar en sangre si usa Victoza® con otros medicamentos que puedan causar niveles bajos de azúcar en sangre, como una sulfonilurea o insulina. **Los síntomas y signos de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir:** mareos o vahídos, visión borrosa, ansiedad, irritabilidad o cambios de humor, sudoración, habla arrastrada, hambre, confusión o somnolencia, temblores, debilidad, dolor de cabeza, frecuencia cardíaca acelerada y sensación de nerviosismo.
- **Problemas renales (insuficiencia renal).** En personas con problemas renales, la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden causar pérdida de líquidos (deshidratación), lo que puede empeorar los problemas renales.
- **Reacciones alérgicas graves.** Deje de usar Victoza® y consiga asistencia médica de inmediato si tiene cualquiera de los síntomas de una reacción alérgica grave, incluido picazón, sarpullido o dificultad para respirar.

Los efectos secundarios más comunes del uso de Victoza® pueden incluir: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómitos y anticuerpos contra la liraglutida en la sangre.

Vea la Información importante de seguridad, incluido el recuadro de advertencia presente, la información sobre la receta y la guía del medicamento.

Victoza® es un medicamento que se obtiene con receta.

Victoza® es una marca comercial registrada de Novo Nordisk A/S.

Victoza® es un producto protegido por las patentes número 6,268,343, 6,458,924 y 7,235,627 de EE. UU. y por otras patentes pendientes.

Novo Nordisk es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

© 2017 Novo Nordisk

Todos los derechos reservados.

USA16VIM01816

marzo de 2017



PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA RECETA

Los puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VICTOZA® de manera segura y eficaz. Consulte la información sobre la receta completa de VICTOZA®.

VICTOZA® (liraglutide) injection, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2010

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

Consulte la información sobre la receta completa para leer el recuadro de advertencias completo.

- La exposición a dosis clínicamente relevantes de liraglutida causa tumores de células C de la tiroides en ratas y ratones de ambos sexos. Se desconoce si VICTOZA® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides inducidos por la liraglutida en roedores (5.1, 13.1).
- VICTOZA® está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (4, 5.1).

INDICACIONES Y USO

VICTOZA® es un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (1).

Importantes restricciones de uso (1.1):

- No se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes que tienen un control inadecuado con la dieta y el ejercicio (5.1).
- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos para los pacientes con antecedentes de pancreatitis (5.2).
- No debe usarse para tratar la diabetes tipo 1 ni la cetoacidosis diabética.
- No se ha estudiado en combinación con la insulina prandial.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, un muslo o la parte superior de un brazo (2.1).
- Se debe administrar una vez al día a cualquier hora del día, independientemente de las comidas (2.2).
- Inicie el tratamiento con una dosis de 0.6 mg por día durante una semana y luego incremente la dosis a 1.2 mg. Para lograr un mayor control glucémico, se puede incrementar la dosis a 1.8 mg (2.2).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: Solución de 6 mg/ml en una pluma precargada con múltiples dosis que permite administrar dosis de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg (3).

CONTRAINDICACIONES

VICTOZA® está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo y en pacientes con síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (4).

VICTOZA® está contraindicada en pacientes con una reacción previa grave de hipersensibilidad a VICTOZA® o a cualquiera de los componentes del producto (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Tumores de células C de la tiroides:** Consulte el recuadro de advertencias (5.1).
- **Pancreatitis:** Informes posteriores a la comercialización, incluidos casos de pancreatitis hemorrágica o necrosante tanto mortales como no mortales. Se debe suspender el tratamiento de inmediato ante la sospecha de pancreatitis. No reinicie el tratamiento si se confirma la pancreatitis. Se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos para los pacientes con antecedentes de pancreatitis (5.2).
- **Nunca comparta una pluma de VICTOZA® con otros pacientes,** aunque se cambie la aguja (5.3).
- **Hipoglucemia grave:** Si se usa VICTOZA® con un secretagogo de insulina (p. ej., con una sulfonilurea) o con insulina, considere reducir la dosis del secretagogo o de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (5.4).
- **Insuficiencia renal:** Casos después de la comercialización del fármaco, generalmente en combinación con náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación, que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis. Tenga precaución al iniciar o incrementar la dosis de VICTOZA® en pacientes con insuficiencia renal (5.5).
- **Hipersensibilidad:** Informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., reacciones anafilácticas y angioedema). Suspenda la administración de VICTOZA® y cualquier otro medicamento del que se sospeche y solicite asistencia médica de inmediato (5.6).
- **Resultados macrovasculares:** No se han realizado estudios que establezcan pruebas definitivas de reducción del riesgo macrovascular con VICTOZA® o con cualquier otro fármaco antidiabético (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes, informadas en ≥5% de los pacientes tratados con VICTOZA®, son: náuseas, diarrea, dolor de cabeza y vómitos (6.1).
- Los eventos relacionados con inmunogenia, incluida la urticaria, fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con VICTOZA® (0.8%) que entre los pacientes tratados con fármacos comparativos (0.4%) en estudios clínicos (6.2).

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, llame a Novo Nordisk Inc. al 1-877-484-2869 o a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088, o bien visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- VICTOZA® retrasa el vaciado gástrico. Puede afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente (7).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis (2.3, 8.6, 12.3).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la Guía del medicamento autorizada por la FDA.

Revisado: 04/2016

INFORMACIÓN SOBRE LA RECETA COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Importantes restricciones de uso

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes sobre la administración
- 2.2 Posología y administración general
- 2.3 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina
- 2.4 Administración en pacientes con insuficiencia renal

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de tumores de células C de la tiroides
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Nunca comparta una pluma de VICTOZA® con otros pacientes
- 5.4 Uso con medicamentos que han demostrado causar hipoglucemia
- 5.5 Insuficiencia renal
- 5.6 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.7 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenia
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- 7.1 Medicamentos orales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Gastroparesia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Monoterapia
- 14.2 Tratamiento combinado
- 14.3 Pacientes con insuficiencia renal moderada

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento recomendado

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

*Las secciones y subsecciones que se han omitido de la información sobre la receta completa no se han incluido.

INFORMACIÓN SOBRE LA RECETA COMPLETA**ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES**

- La liraglutida causa tumores de células C de la tiroides dependientes de la dosis y la duración del tratamiento en ratas y ratones de ambos sexos expuestos a dosis clínicamente relevantes. Se desconoce si VICTOZA® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides inducidos por la liraglutida en roedores (*consulte Advertencias y precauciones [5.1] y Toxicología preclínica [13.1]*).
- VICTOZA® está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y en pacientes con síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Se debe informar al paciente acerca del potencial de riesgo de CMT con el uso de VICTOZA® y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (p. ej., un bulto en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El valor de los controles de rutina de la calcitonina sérica o del uso de ultrasonidos de tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con VICTOZA® (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USO

VICTOZA® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

1.1 Importantes restricciones de uso

- VICTOZA® no se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes que tienen un control glucémico inadecuado basado en la dieta y el ejercicio debido a la incierta relevancia para los seres humanos de los hallazgos relacionados con tumores de células C en roedores. VICTOZA® se debe recetar únicamente a pacientes para quienes se considere que los posibles beneficios superan el posible riesgo (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- A partir de informes espontáneos posteriores a la comercialización, se ha observado pancreatitis aguda, incluidos casos de pancreatitis hemorrágica o necrosante tanto mortales como no mortales, en pacientes tratados con VICTOZA®. VICTOZA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis corren un mayor riesgo de padecer dicha enfermedad al usar VICTOZA®. Se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos para los pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- VICTOZA® no es un sustituto de la insulina. VICTOZA® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en esos casos.
- No se ha estudiado el uso concomitante de VICTOZA® e insulina prandial.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Instrucciones de administración importantes**

- Inspeccione la solución visualmente antes de cada inyección. Utilícela solamente si está transparente e incolora y no contiene partículas.
- VICTOZA® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, un muslo o la parte superior de un brazo. No es necesario ajustar la dosis si se cambia el lugar o el momento de la inyección.
- Si se usa VICTOZA® con insulina, deben administrarse en dos inyecciones aparte. Nunca deben mezclarse.
- Es aceptable inyectar VICTOZA® e insulina en la misma parte del cuerpo, pero las inyecciones no deben ser adyacentes.

2.2 Posología y administración general

- Inyecte VICTOZA® por vía subcutánea una vez al día a cualquier hora del día, independientemente de las comidas.
- Inicie el tratamiento con VICTOZA® con una dosis de 0.6 mg por día durante una semana. La dosis de 0.6 mg es una dosis inicial cuya finalidad es reducir los síntomas gastrointestinales durante el ajuste inicial de la dosis, y no es eficaz para lograr el control glucémico. Después de una semana con una dosis de 0.6 mg por día, esta se debe incrementar a 1.2 mg. Si no se obtiene un control glucémico aceptable con la dosis de 1.2 mg, esta puede incrementarse a 1.8 mg. Si se salta una dosis, reinicie el régimen de administración una vez al día con la siguiente dosis programada según las indicaciones. No agregue una dosis ni incremente la dosis para compensar la dosis omitida.
- Si han transcurrido más de 3 días desde la última dosis de VICTOZA®, reinicie el tratamiento con VICTOZA® con una dosis de 0.6 mg para mitigar los síntomas gastrointestinales asociados con el reinicio del tratamiento. Al reiniciar el tratamiento, la dosis VICTOZA® debe ajustarse gradualmente según el criterio del médico.

2.3 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina

Al iniciar el tratamiento con VICTOZA®, considere reducir la dosis de secretagogos de la insulina (como las sulfonilureas) administrados de manera concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia (*consulte Advertencias y precauciones [5.4] y Reacciones adversas [6]*).

2.4 Administración en pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 6 mg/ml en una pluma precargada con múltiples dosis que permite administrar dosis de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg.

4 CONTRAINDICACIONES

- **Carcinoma medular tiroideo**
VICTOZA® está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo (CMT) y en pacientes con síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).
- **Hipersensibilidad**
VICTOZA® está contraindicada en pacientes con una reacción previa grave de hipersensibilidad a VICTOZA® o a cualquiera de los componentes del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Riesgo de tumores de células C de la tiroides**

La liraglutida causa tumores (adenomas o carcinomas) de células C de la tiroides dependientes de la dosis y la duración del tratamiento en ratas y ratones de ambos sexos expuestos a dosis clínicamente relevantes (*consulte Toxicología preclínica [13.1]*). Se detectaron carcinomas malignos de células C de la tiroides en ratas y ratones. Se desconoce si VICTOZA® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en los seres humanos, ya que no se ha establecido la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides inducidos por la liraglutida en roedores.

Se han informado casos de CMT en pacientes tratados con VICTOZA® en el período posterior a la comercialización; los datos incluidos en esos informes no son suficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de VICTOZA® en seres humanos.

VICTOZA® está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con NEM 2. Se debe informar a los pacientes acerca del posible riesgo de CMT con el uso de VICTOZA® y sobre los síntomas de los tumores de tiroides (p. ej., un bulto en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El valor de los controles de rutina de la calcitonina sérica o del uso de ultrasonidos de tiroides es incierto para la detección temprana del CMT en pacientes tratados con VICTOZA®. Dicho control puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad del análisis de calcitonina sérica y a la elevada incidencia general de la enfermedad tiroidea. Un valor significativamente elevado de calcitonina sérica puede indicar la presencia de CMT y los pacientes que padecen esta enfermedad suelen tener valores de calcitonina sérica >50 ng/l. Si al medir la calcitonina sérica se descubre que es elevada, el paciente debe someterse a otras evaluaciones. También se debe seguir evaluando a los pacientes a quienes se les detecten nódulos en la tiroides mediante la exploración física o estudios de imágenes del cuello.

5.2 Pancreatitis

A partir de informes espontáneos posteriores a la comercialización, se ha observado pancreatitis aguda, incluidos casos de pancreatitis hemorrágica o necrosante tanto mortales como no mortales, en pacientes tratados con VICTOZA®. Tras iniciar el tratamiento con VICTOZA®, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis (entre ellos, dolor abdominal intenso y persistente, que a veces se irradia hacia la espalda y que puede o no ir acompañado de vómitos). Ante la sospecha de pancreatitis, la administración de VICTOZA® debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Si se confirma la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con VICTOZA®. Considere otros tratamientos antidiabéticos que no sean VICTOZA® para los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En los ensayos clínicos de VICTOZA®, hubo 13 casos de pancreatitis entre los pacientes tratados con VICTOZA® y 1 caso en un paciente tratado con un fármaco comparativo (glimpiridina) (2.7 frente a 0.5 casos por 1000 años-paciente). Nueve de los 13 casos en pacientes tratados con VICTOZA® se informaron como pancreatitis aguda y cuatro se informaron como pancreatitis crónica. En un caso de un paciente tratado con VICTOZA® se observó pancreatitis con necrosis, que resultó mortal; no obstante, no se pudo establecer la causalidad clínica. Algunos pacientes tenían otros factores de riesgo de pancreatitis, como antecedentes de colelitiasis o alcoholismo.

5.3 Nunca comparta una pluma de VICTOZA® con otros pacientes

Las plumas de VICTOZA® nunca deben compartirse con otros pacientes, aunque se cambie la aguja. Al hacerlo se corre el riesgo de transmitir patógenos de transmisión sanguínea.

5.4 Uso con medicamentos que han demostrado causar hipoglucemia

Los pacientes que reciben VICTOZA® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o insulina pueden correr un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia se puede reducir disminuyendo la dosis de la sulfonilurea (u otros secretagogos de la insulina administrados de manera concomitante) o de la insulina (*consulte Posología y administración [2.2], Reacciones adversas [6.1]*).

5.5 Insuficiencia renal

No se ha hallado que VICTOZA® sea directamente nefrotóxico ni en estudios con animales ni en ensayos clínicos. Ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda y agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis en los pacientes tratados con VICTOZA® (*consulte Reacciones adversas [6.2]*). Algunas de esas reacciones ocurrieron en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. Una mayoría de las reacciones informadas ocurrieron en pacientes que habían tenido náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Algunas de las reacciones informadas ocurrieron en pacientes que recibieron al menos un medicamento que ha demostrado afectar el funcionamiento renal o el estado de hidratación. En muchos de los casos informados se revirtió la alteración en el funcionamiento renal mediante un tratamiento complementario y la suspensión de los posibles agentes causales, entre ellos VICTOZA®. Tenga precaución al iniciar o incrementar las dosis de VICTOZA® en pacientes con insuficiencia renal (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.6]*).

5.6 Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., reacciones anafilácticas y angioedema) en pacientes tratados con VICTOZA®. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, el paciente debe suspender la administración de VICTOZA® y cualquier otro medicamento del que se sospeche y buscar asistencia médica de inmediato.

También se ha informado angioedema con otros agonistas de los receptores del GLP-1. Tenga precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema con otro agonista de los receptores de los receptores del GLP-1 ya que se desconoce si dichos pacientes serán propensos a tener angioedema con VICTOZA®.

5.7 Resultados cardiovasculares

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas definitivas de reducción del riesgo cardiovascular con VICTOZA® o con cualquier otro fármaco antidiabético.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otras secciones de la información sobre la receta:

- Riesgo de tumores de células C de la tiroides (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Pancreatitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Uso con medicamentos que han demostrado causar hipoglucemia (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Insuficiencia renal (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Reacciones de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, no se pueden comparar directamente las incidencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las incidencias observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y estas pueden no reflejar las incidencias que se observan en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes

Los datos de la Tabla 1 se derivan de 5 ensayos clínicos controlados con placebo (*consulte Ensayos clínicos [14]*). Los datos reflejan la exposición de 1673 pacientes a VICTOZA® y una duración media de la exposición a VICTOZA® de 37.3 semanas. La edad media de los pacientes era de 58 años; 4% tenían 75 años o más y 54% eran hombres. La población estaba integrada en un 79% por blancos, en un 6% por negros o afroamericanos, en un 13% por asiáticos; un 4% era de origen hispano o latino. Al inicio, la población había tenido diabetes durante un promedio de 9.1 años, y tenía una HbA_{1c} media de 8.4%. El funcionamiento renal estimado al inicio era normal o levemente alterado en el 88.1% y moderadamente alterado en el 11.9% de la población combinada.

En la Tabla 1 se pueden ver reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, asociadas con el uso de VICTOZA®. Dichas reacciones fueron más comunes con VICTOZA® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con VICTOZA®.

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en ≥5% de los pacientes tratados con VICTOZA®

	Placebo N = 661	Liraglutida 1.2 mg N = 645	Liraglutida 1.8 mg N = 1024
Reacción adversa	(%)	(%)	(%)
Náuseas	5	18	20
Diarrea	4	10	12
Dolor de cabeza	7	11	10
Nasofaringitis	8	9	10
Vómitos	2	6	9
Disminución del apetito	1	10	9
Dispepsia	1	4	7
Infección de las vías respiratorias altas	6	7	6
Estreñimiento	1	5	5
Dolor de espalda	3	4	5

Las proporciones acumulativas se calcularon combinando estudios en los que se utilizaron ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

En un análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo y los ensayos clínicos controlados con fármacos comparativos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, fueron similares a los mencionados en la Tabla 1.

Otras reacciones adversas

Reacciones adversas gastrointestinales

En la combinación de los 5 ensayos clínicos controlados con placebo, los abandonos debidos a reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron en el 4.3% de los pacientes tratados con VICTOZA® y en el 0.5% de los pacientes tratados con placebo. Los abandonos debidos a reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron principalmente durante los primeros 2-3 meses de los ensayos.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se informaron reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., erupción cutánea localizada, eritema) en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados con VICTOZA® en los cinco ensayos clínicos con doble enmascaramiento de al menos 26 semanas de duración. Menos del 0.2% de los pacientes tratados con VICTOZA® abandonaron debido a reacciones en el lugar de la inyección.

Hipoglucemia

Casos de hipoglucemia que requirieron la asistencia de otra persona en ensayos clínicos controlados con placebo

En 5 ensayos clínicos controlados con placebo de al menos 26 semanas de duración, ocurrieron casos de hipoglucemia en los que el tratamiento requirió la asistencia de otra persona en 8 pacientes tratados con VICTOZA® (7.5 casos por 1000 años-paciente). De esos 8 pacientes tratados con VICTOZA®, 7 usaban una sulfonilurea de manera concomitante.

Tabla 2 Incidencia (%) y tasa (episodios/año-paciente) de hipoglucemia en ensayos de tratamiento combinado controlados con placebo de 26 semanas de duración

	Placebo comparativo	Tratamiento con VICTOZA®
Tratamiento aditivo a metformina	Placebo + metformina (N = 121)	VICTOZA® + metformina (N = 724)
Pacientes que no pudieron autotratarse	0	0.1 (0.001)
Pacientes que pudieron autotratarse	2.5 (0.06)	3.6 (0.05)
Tratamiento aditivo a glimepirida	Placebo + glimepirida (N = 114)	VICTOZA® + glimepirida (N = 695)
Pacientes que no pudieron autotratarse	0	0.1 (0.003)
Pacientes que pudieron autotratarse	2.6 (0.17)	7.5 (0.38)
No clasificados	0	0.9 (0.05)
Tratamiento aditivo a metformina + rosiglitazona	Placebo + metformina + rosiglitazona (N = 175)	VICTOZA® + metformina + rosiglitazona (N = 355)
Pacientes que no pudieron autotratarse	0	0
Pacientes que pudieron autotratarse	4.6 (0.15)	7.9 (0.49)
No clasificados	1.1 (0.03)	0.6 (0.01)
Tratamiento aditivo a metformina + glimepirida	Placebo + metformina + glimepirida (N = 114)	VICTOZA® + metformina + glimepirida (N = 230)
Pacientes que no pudieron autotratarse	0	2.2 (0.06)
Pacientes que pudieron autotratarse	16.7 (0.95)	27.4 (1.16)
No clasificados	0	0

"Pacientes que no pudieron autotratarse" se define como eventos en los que se requirió la asistencia de otra persona para el tratamiento.

Cáncer, neoplasias malignas o tumores malignos

En un análisis combinado de ensayos clínicos, la tasa de incidencia (por 1000 años-paciente) de neoplasias malignas (según los eventos informados por el investigador, los antecedentes médicos, los informes de patología y los informes de cirugía de los períodos abiertos y con enmascaramiento) fue de 10.9 con VICTOZA®, 6.3 con placebo y 7.2 con el fármaco comparativo. Tras excluir los eventos de carcinoma papilar de tiroides (consulte Reacciones adversas [6.1]), no predominó ningún tipo de célula cancerosa en particular. Se informaron siete eventos de neoplasia maligna tras más de 1 año de exposición al medicamento del estudio: seis eventos en los pacientes tratados con VICTOZA® (4 de colon, 1 de próstata y 1 nasofaríngeo), ningún evento con el placebo y un evento con el fármaco comparativo (de colon). No se ha establecido la causalidad.

Carcinoma papilar de tiroides

En los ensayos clínicos de VICTOZA®, hubo 7 casos informados de carcinoma papilar de tiroides entre los pacientes tratados con VICTOZA® y 1 caso en un paciente tratado con un fármaco comparativo (1.5 frente a 0.5 casos por 1000 años-paciente). La mayoría de esos carcinomas papilares de tiroides eran de <1 cm en su diámetro mayor y se diagnosticaron en especímenes

de patología quirúrgica tras una tiroidectomía realizada debido a hallazgos en la evaluación especificada por el protocolo con análisis de calcitonina sérica o ultrasonido de la tiroides.

Colelitiasis y colecistitis

En los ensayos clínicos de Saxenda® (liraglutida en dosis de hasta 3 mg), el 1.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® informaron reacciones adversas de coleditiasis y colecistitis, contra el 0.5% y el 0.2% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los pacientes tratados con Saxenda® que presentaron reacciones adversas de coleditiasis y colecistitis debieron someterse a una colecistectomía. En los ensayos clínicos de VICTOZA®, la incidencia de la coleditiasis fue del 0.3% tanto en los pacientes tratados con VICTOZA® como en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de la colecistitis fue del 0.2% tanto en los pacientes tratados con VICTOZA® como en los pacientes tratados con placebo.

Análisis clínicos

Bilirrubina

En los cinco ensayos clínicos de al menos 26 semanas de duración, se presentaron concentraciones levemente elevadas de la bilirrubina sérica (elevaciones de no más de dos veces el límite superior del intervalo de referencia) en el 4.0% de los pacientes tratados con VICTOZA®, el 2.1% de los pacientes tratados con placebo y el 3.5% de los pacientes tratados con el fármaco comparativo. Este hallazgo no estuvo acompañado de anomalías en otras pruebas hepáticas. Se desconoce la significación de este hallazgo aislado.

Calcitonina

La calcitonina, un biomarcador del CMT, se midió durante todo el programa de desarrollo clínico. Al final de los ensayos clínicos, las concentraciones medias ajustadas de calcitonina sérica fueron más altas en los pacientes tratados con VICTOZA® que en los pacientes tratados con placebo, pero no que en los pacientes que recibieron el fármaco comparativo. Las diferencias en los valores medios ajustados de calcitonina sérica entre los grupos fueron de aproximadamente 0.1 ng/l o menos. En los pacientes con una calcitonina previa al tratamiento de <20 ng/l, se observaron elevaciones de la calcitonina a >20 ng/l en el 0.7% de los pacientes tratados con VICTOZA®, 0.3% de los pacientes tratados con placebo y 0.5% de los pacientes tratados con el fármaco comparativo. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

Lipasa y amilasa

En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con insuficiencia renal, se observó un aumento medio del 33% en la lipasa y del 15% en la amilasa con respecto al valor inicial en los pacientes tratados con VICTOZA®, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron una disminución media del 3% en la lipasa y un aumento medio del 1% en la amilasa. Se desconoce la significación clínica de esos cambios.

Signos vitales

VICTOZA® no causó efectos adversos en la presión arterial. Con VICTOZA® se han observado aumentos medios en la frecuencia cardíaca de 2 a 3 latidos por minuto con respecto al inicio en comparación con el placebo. No se han establecido los efectos clínicos a largo plazo de este aumento en la frecuencia cardíaca (consulte Advertencias y precauciones [5.7]).

6.2 Inmunogenia

En consecuencia con las propiedades potencialmente inmunógenas de los productos farmacéuticos proteicos y peptídicos, los pacientes tratados con VICTOZA® pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida. Aproximadamente el 50-70% de los pacientes tratados con VICTOZA® en cinco ensayos clínicos con doble enmascaramiento de 26 semanas de duración o más se les hicieron análisis de detección de anticuerpos antiliraglutida al final del tratamiento. Se detectaron títulos bajos (concentraciones que no requieren dilución de suero) de anticuerpos antiliraglutida en el 8.6% de dichos pacientes tratados con VICTOZA®. El muestreo no se hizo de manera uniforme entre todos los pacientes en los ensayos clínicos, y en consecuencia puede haberse subestimado el porcentaje real de pacientes que desarrollaron anticuerpos. Los anticuerpos antiliraglutida con reactividad cruzada contra el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) natural se presentaron en el 6.9% de los pacientes tratados con VICTOZA® en el ensayo de monoterapia con doble enmascaramiento de 52 semanas de duración y en el 4.8% de los pacientes tratados con VICTOZA® en los ensayos de tratamiento aditivo combinado con doble enmascaramiento de 26 semanas de duración. No se analizó si estos anticuerpos con reactividad cruzada tenían un efecto neutralizador contra el GLP-1 natural, y por lo tanto no se evaluó el potencial de neutralización clínicamente significativa del GLP-1 natural. Los anticuerpos que tuvieron un efecto neutralizador de la liraglutida en un análisis *in vitro* se presentaron en un 2.3% de los pacientes tratados con VICTOZA® en el ensayo de monoterapia con doble enmascaramiento de 52 semanas de duración y en el 1.0% de los pacientes tratados con VICTOZA® en los ensayos de tratamiento aditivo combinado con doble enmascaramiento de 26 semanas de duración.

Entre los pacientes tratados con VICTOZA® que desarrollaron anticuerpos antiliraglutida, la categoría más común de reacciones adversas fue la de infecciones, que ocurrieron en el 40% de estos pacientes en comparación con el 36%, el 34% y el 35% de los pacientes sin anticuerpos tratados con VICTOZA®, tratados con placebo y tratados con un fármaco comparativo, respectivamente. Las infecciones específicas que ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes con anticuerpos tratados con VICTOZA® fueron principalmente infecciones no graves de las vías respiratorias altas, que se presentaron en el 11% de los pacientes con anticuerpos tratados con VICTOZA®, y en el 7%, el 7% y el 5% de los pacientes sin anticuerpos tratados con VICTOZA®, tratados con placebo y tratados con un fármaco comparativo, respectivamente. Entre los pacientes sin anticuerpos tratados con VICTOZA®, la categoría más común de reacciones adversas fue la de reacciones gastrointestinales, que ocurrieron en el 43%, el 18% y el 19% de los pacientes sin anticuerpos tratados con VICTOZA®, tratados con placebo y tratados con un fármaco comparativo, respectivamente. La formación de anticuerpos no estuvo asociada con una menor eficacia de VICTOZA® cuando se comparó la HbA_{1c} media de todos los pacientes con anticuerpos y sin anticuerpos. Sin embargo, los 3 pacientes con los títulos más altos de anticuerpos antiliraglutida no tuvieron una disminución de la HbA_{1c} con el tratamiento con VICTOZA®.

En cinco ensayos clínicos con doble enmascaramiento de VICTOZA®, ocurrieron reacciones de un grupo de reacciones adversas potencialmente relacionadas con la inmunogenia (p. ej., urticaria, angioedema) en el 0.8% de los pacientes tratados con VICTOZA® y en el 0.4% de los pacientes tratados con el fármaco comparativo. La urticaria constituyó aproximadamente la mitad de las reacciones de este grupo en los pacientes tratados con VICTOZA®. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiliraglutida no tuvieron mayor tendencia a presentar reacciones del grupo de reacciones inmunogénicas que los pacientes que no desarrollaron anticuerpos antiliraglutida.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de VICTOZA®. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, en general no es posible calcular su frecuencia con seguridad o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Carcinoma medular tiroideo (consulte Advertencias y precauciones [5.1])
- Deshidratación derivada de náuseas, vómitos y diarrea (consulte Advertencias y precauciones [5.5] e Información para asesorar al paciente [17])
- Incremento de la creatinina sérica, insuficiencia renal aguda o agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces requirió hemodiálisis (consulte Advertencias y precauciones [5.5] e Información para asesorar al paciente [17])
- Angioedema y reacciones anafilácticas (consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.6] e Información para asesorar al paciente [17])

- Reacciones alérgicas: sarpullido y prurito
- Pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica y necrosante que a veces causó la muerte (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Trastornos hepatobiliares: elevaciones de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasia, hepatitis (*consulte Reacciones adversas [6.1]*)

7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

7.1 Medicamentos orales

VICTOZA® provoca un retraso en el vaciado gástrico y por lo tanto tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente. En los ensayos de farmacología clínica, VICTOZA® no afectó la absorción de los medicamentos orales evaluados a un nivel clínicamente relevante. No obstante, debe tenerse precaución cuando se administren medicamentos orales concomitantemente con VICTOZA®.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C de riesgo para el embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados y bien controlados de VICTOZA® en mujeres embarazadas. VICTOZA® solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se ha demostrado que la liraglutida es teratógena en ratas a exposiciones de 0.8 veces o más las exposiciones sistémicas en seres humanos resultantes de la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 1.8 mg/día basada en el área plasmática bajo la curva de concentración-tiempo (ABC). Se ha demostrado que la liraglutida causa una reducción del crecimiento y un aumento de las anomalías graves totales en conejos a exposiciones sistémicas por debajo de la exposición humana a la DMRH basada en el ABC plasmática.

Las ratas hembras que recibieron dosis subcutáneas de 0.1, 0.25 y 1.0 mg/kg/día de liraglutida desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 17 de la gestación tuvieron exposiciones sistémicas estimadas de 0.8, 3 y 11 veces la exposición humana a la DMRH basada en una comparación con el ABC plasmática. El número de muertes embrionarias tempranas en el grupo de 1 mg/kg/día aumentó levemente. Ocurrieron anomalías fetales y variaciones en los riñones y vasos sanguíneos, osificación irregular del cráneo y un estado más completo de osificación con todas las dosis. Con la dosis más alta se presentaron velas en el hígado y leves retorcimientos en las costillas. Las malformaciones fetales en los grupos tratados con liraglutida cuyas incidencias excedieron los controles concurrentes e históricos fueron malformación orofaríngea y estrechamiento de la abertura de la laringe con dosis de 0.1 mg/kg/día, y hernia umbilical con dosis de 0.1 y 0.25 mg/kg/día.

Las conejas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0.01, 0.025 y 0.05 mg/kg/día de liraglutida desde el día 6 de la gestación hasta el día 18 inclusive tuvieron exposiciones sistémicas estimadas inferiores a la exposición humana a la DMRH de 1.8 mg/kg/día, basada en el ABC plasmática, con todas las dosis. La liraglutida disminuyó el peso fetal y aumentó de manera dosis-dependiente la incidencia de anomalías fetales graves totales con todas las dosis. La incidencia de malformaciones excedió los controles concurrentes e históricos a 0.01 mg/kg/día (riñones, omóplatos), ≥ 0.01 mg/kg/día (ojos, antebrazos), 0.025 mg/kg/día (cerebro, vértebras caudales y sacras, vasos sanguíneos mayores y corazón, ombligo), ≥ 0.025 mg/kg/día (esternón) y 0.05 mg/kg/día (huesos parietales, vasos sanguíneos mayores). Se produjeron osificaciones irregulares y/o anomalías óseas en el cráneo y la mandíbula, las vértebras y las costillas, el esternón, la pelvis, el apéndice caudal y los omóplatos; y se observaron variaciones óseas menores dependientes de la dosis. Hubo anomalías viscerales en los vasos sanguíneos, los pulmones, el hígado y el esófago. En todos los grupos de tratamiento se observaron vesículas biliares bilobuladas o bifurcadas; no así en el grupo de control.

Las ratas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0.1, 0.25 y 1.0 mg/kg/día de liraglutida a partir del día 6 de la gestación hasta el destete o el fin de la lactancia el día 24 de la lactación tuvieron exposiciones sistémicas estimadas de 0.8, 3 y 11 veces la exposición humana a la DMRH de 1.8 mg/kg/día basada en el ABC plasmática. En la mayoría de las ratas tratadas se observó un leve retraso en el parto. El peso corporal medio al nacer de las crías de ratas hembra tratadas con liraglutida fue menor que el de las crías de las ratas del grupo de control. Las ratas macho descendientes de madres tratadas con 1 mg/kg/día de liraglutida presentaron costras sanguinolentas y comportamiento agitado. El peso corporal medio entre el nacimiento y el día 14 después del parto tendió a ser menor en las ratas de la generación F₂ descendientes de ratas tratadas con liraglutida que en las ratas de la generación F₂ descendientes de los grupos de control, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística en ninguno de los grupos.

8.3 Madres en período de lactancia

Se desconoce si VICTOZA® se secreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana y debido al potencial tumorigénico que ha mostrado la liraglutida en los estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con VICTOZA®, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. En las ratas lactantes, la liraglutida se excretó inalterada en la leche a concentraciones de aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas maternas.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VICTOZA® en los pacientes pediátricos. No se recomienda usar VICTOZA® en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos clínicos de VICTOZA®, un total de 797 (20%) de los pacientes tenían 65 años de edad o más y 113 (2.8%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar que algunos individuos de más edad tengan mayor sensibilidad.

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de VICTOZA® en los pacientes con insuficiencia renal (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). La seguridad y eficacia de VICTOZA® fue evaluada en un estudio clínico de 26 semanas de duración en el que se incluyeron pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular estimada de 30 a 60 ml/min/1.73 m²) (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). La experiencia con VICTOZA® en pacientes con insuficiencia renal grave, incluso enfermedad renal terminal, es limitada. Ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda y agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]* y *Reacciones adversas [6.2]*). Tenga precaución con los pacientes que presenten deshidratación.

8.7 Insuficiencia hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave es limitada. Por lo tanto, VICTOZA® se debe usar con precaución en esta población de pacientes. No se recomienda ajustar la dosis de VICTOZA® en los pacientes con insuficiencia hepática (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

8.8 Gastroparesia

VICTOZA® retrasa el vaciado gástrico. VICTOZA® no se ha estudiado en pacientes con gastroparesia preexistente.

10 SOBREDOSIS

Se han informado casos de sobredosis en los ensayos clínicos y con el uso posterior a la comercialización de VICTOZA®. Algunos de los efectos han sido náuseas y vómitos intensos. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento complementario adecuado según los signos y síntomas clínicos del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

VICTOZA® contiene liraglutida, un análogo del GLP-1 humano, y actúa como agonista de los receptores del GLP-1. El precursor peptídico de la liraglutida, cuyo proceso de fabricación incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*, ha sido genomanipulado para que sea 97% homólogo al GLP-1 humano natural mediante la sustitución de la lisina por arginina en la posición 34. La liraglutida se obtiene uniendo un ácido graso C-16 (ácido palmítico) con un espaciador de ácido glutámico en el residuo que queda de la lisina en la posición 26 del péptido precursor. La fórmula molecular de la liraglutida es C₁₇₂H₂₆₅N₄₃O₅₁ y el peso molecular es de 3751.2 daltons. La fórmula estructural (Figura 1) es:

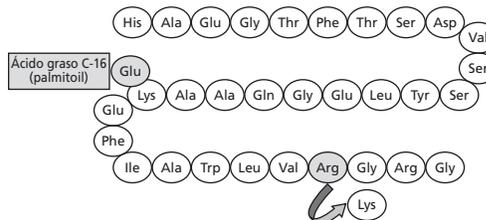


Figura 1 Fórmula estructural de la liraglutida

VICTOZA® es una solución transparente e incolora o casi incolora. 1 ml de solución de VICTOZA® contiene 6 mg de liraglutida y los siguientes excipientes: 1.42 mg de dihidrato de fosfato disódico, 14 mg de propilenglicol, 5.5 mg de fenol y agua para inyección. Cada pluma precargada contiene 3 ml de solución de VICTOZA®, equivalentes a 18 mg de liraglutida (base libre anhidra).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La liraglutida es un agonista acilado de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) humano con una homología de secuencias de aminoácidos del 97% con el GLP-1(7-37) humano endógeno. El GLP-1(7-37) representa <20% del total de GLP-1 endógeno circulante. Al igual que el GLP-1(7-37), la liraglutida activa el receptor del GLP-1, un receptor de la superficie celular fijado a la membrana acoplado a la adenililciclasa por la proteína G estimuladora, Gs, en las células beta del páncreas. La liraglutida aumenta el AMP cíclico (AMPc) intracelular, lo cual produce la liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Esa secreción de insulina disminuye a medida que bajan las concentraciones de glucosa en la sangre y se acercan a la euglucemia. La liraglutida también disminuye la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa. El mecanismo de disminución de la glucosa en la sangre también conlleva un retraso en el vaciado gástrico.

El GLP-1(7-37) tiene una semivida de 1.5 a 2 minutos debido a la degradación por parte de las enzimas endógenas siempre presentes, dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y endopeptidasas neutras (EPN). A diferencia del GLP-1 natural, la liraglutida es estable frente a la degradación metabólica por ambas peptidasas y tiene una semivida plasmática de 13 horas tras la administración subcutánea. El perfil farmacocinético de la liraglutida, que la hace adecuada para la administración una vez al día, es el resultado de la autoasociación que retrasa la absorción, la unión a proteínas plasmáticas y la estabilidad frente a la degradación metabólica por parte de DPP-IV y EPN.

12.2 Farmacodinámica

El perfil farmacodinámico de VICTOZA® coincide con su perfil farmacocinético observado tras una única administración subcutánea ya que VICTOZA® disminuyó la glucosa en ayunas, preprandial y posprandial durante todo el día (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

La glucosa en ayunas y posprandial se midió antes y hasta 5 horas después de una comida estandarizada posterior al tratamiento hasta el equilibrio dinámico con 0.6, 1.2 y 1.8 mg de VICTOZA® o placebo. En comparación con el placebo, el ABC_{0-300 min} de la glucosa plasmática posprandial fue un 35% menor después de 1.2 mg de VICTOZA® y un 38% menor después de 1.8 mg de VICTOZA®.

Secreción de insulina dependiente de la glucosa

Se investigó el efecto de una dosis única de 7.5 mcg/kg (~ 0.7 mg) de VICTOZA® en las tasas de secreción de insulina (TSI) en 10 pacientes con diabetes tipo 2 durante la infusión de glucosa graduada. En esos pacientes, en promedio, la respuesta de la TSI aumentó de forma dependiente de la glucosa (Figura 2).

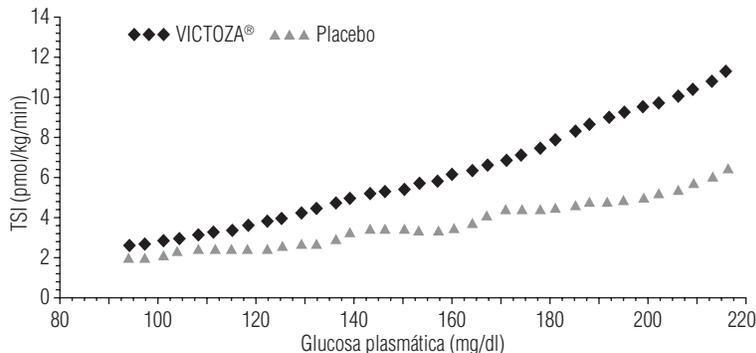


Figura 2 Media de la tasa de secreción de insulina (TSI) frente a la concentración de glucosa tras una única dosis de 7.5 mcg/kg (~ 0.7 mg) de VICTOZA® o placebo en pacientes con diabetes tipo 2 (N=10) durante la infusión de glucosa graduada

Secreción de glucagón

VICTOZA® redujo la glucosa en sangre estimulando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón. Una única dosis de VICTOZA® de 7.5 mcg/kg (~0.7 mg) no alteró la respuesta del glucagón a las concentraciones de glucosa bajas.

Vaciado gástrico

VICTOZA® causa un retraso del vaciado gástrico, lo que reduce la velocidad a la cual aparece la glucosa posprandial en la circulación.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

Se evaluó el efecto de VICTOZA® en la repolarización cardíaca en un estudio del QTc. VICTOZA® en concentraciones en equilibrio dinámico con dosis diarias de hasta 1.8 mg no produjo una prolongación del QTc.

12.3 Farmacocinética

Absorción: Tras la administración subcutánea, las concentraciones máximas de liraglutida se alcanzaron 8 a 12 horas después. Las exposiciones medias máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y total (ABC) de liraglutida fueron de 35 ng/ml y 960 ng·h/ml, respectivamente, con una única dosis subcutánea de 0.6 mg. Tras la administración de dosis únicas subcutáneas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de liraglutida aumentaron proporcionalmente en todo el intervalo de dosis de 0.6 mg a 1.8 mg. A una dosis de 1.8 mg de VICTOZA®, la concentración promedio en equilibrio dinámico de liraglutida a lo largo de 24 horas fue de aproximadamente 128 ng/ml. El $ABC_{0-\infty}$ fue equivalente entre el brazo y el abdomen, y entre la parte superior del brazo y el muslo. El $ABC_{0-\infty}$ obtenido con la inyección en el muslo fue 22% menor que con la inyección en el abdomen. Sin embargo, las exposiciones a liraglutida se consideraron similares entre esos tres lugares de inyección subcutánea. La biodisponibilidad absoluta de la liraglutida tras la administración subcutánea es de aproximadamente un 55%.

Distribución: El volumen medio aparente de distribución tras la administración subcutánea de 0.6 mg de VICTOZA® es de aproximadamente 13 l. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa de VICTOZA® es de 0.07 l/kg. La liraglutida se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (>98%).

Metabolismo: Durante las 24 horas siguientes a la administración de una única dosis de [³H]-liraglutida a sujetos sanos, el principal componente en plasma fue liraglutida intacta. La liraglutida se metaboliza de manera endógena en forma similar a las proteínas grandes, sin tener un órgano específico como vía principal de eliminación.

Eliminación: Tras una dosis de [³H]-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta ni en la orina ni en las heces. Solo una pequeña parte de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con la liraglutida en la orina o las heces (6% y 5%, respectivamente). La mayor parte de la radioactividad en la orina y las heces se excretó durante los primeros 6 a 8 días. La depuración aparente media tras la administración subcutánea de una única dosis de liraglutida es de aproximadamente 1.2 l/h con una semivida de eliminación de aproximadamente 13 horas, lo que hace que VICTOZA® sea apta para la administración una vez al día.

Poblaciones específicas

Ancianos: La edad no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de VICTOZA® según un estudio farmacocinético realizado en sujetos ancianos sanos (65 a 83 años) y análisis farmacocinéticos poblacionales de pacientes de 18 a 80 años de edad (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.5]*).

Sexo: Según los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales, la depuración de VICTOZA® ajustada al peso es un 25% menor en las mujeres que en los varones. Según los datos de respuesta a la exposición, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Raza y etnia: La raza y la etnia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de VICTOZA® según los resultados de análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron sujetos caucásicos, negros, asiáticos e hispanos/no hispanos.

Peso corporal: El peso corporal afecta significativamente la farmacocinética de VICTOZA® según los resultados de análisis farmacocinéticos poblacionales. La exposición a liraglutida disminuye con el aumento del peso corporal inicial. No obstante, las dosis diarias de 1.2 mg y 1.8 mg de VICTOZA® proporcionaron exposiciones sistémicas adecuadas en el intervalo de pesos corporales de 40 a 160 kg evaluado en los ensayos clínicos. La liraglutida no se estudió en pacientes con pesos corporales >160 kg.

Pediátrica: VICTOZA® no se ha estudiado en pacientes pediátricos (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.4]*).

Insuficiencia renal: Se evaluó la farmacocinética de una única dosis de VICTOZA® en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal. En el ensayo se incluyeron sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada de 50 a 80 ml/min) a grave (depuración de creatinina estimada de <30 ml/min) y sujetos con enfermedad renal terminal que requerían diálisis. En comparación con los sujetos sanos, el ABC de la liraglutida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y enfermedad renal terminal fue, en promedio, un 35%, 19%, 29% y 30% menor, respectivamente (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.6]*).

Insuficiencia hepática: Se evaluó la farmacocinética de una única dosis de VICTOZA® en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática. En el ensayo se incluyeron sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5-6) a grave (puntuación de Child Pugh >9). En comparación con los sujetos sanos, el ABC de la liraglutida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue, en promedio, un 11%, 14%, y 42% menor, respectivamente (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.7]*).

Interacciones con otros medicamentos

Evaluación in vitro de interacciones con otros medicamentos

VICTOZA® tiene un potencial bajo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la fijación a las proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de interacciones con otros medicamentos

Los estudios de interacción con otros medicamentos se realizaron en equilibrio dinámico con 1.8 mg/día de VICTOZA®. Antes de la administración del tratamiento concomitante, a los sujetos se les aumentó la dosis a razón de 0.6 mg semanales hasta alcanzar la dosis máxima de 1.8 mg/día. Los momentos de administración de los fármacos que interaccionan se programaron de modo que la $C_{m\acute{a}x}$ de VICTOZA® (8 a 12 h) coincidiera con la absorción máxima de los fármacos concomitantes.

Digoxina

Se administró una única dosis de 1 mg de digoxina 7 horas después de la dosis de VICTOZA® en equilibrio dinámico. La administración concomitante con VICTOZA® produjo una reducción del 16% del ABC de la digoxina; la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 31%. La mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de digoxina tuvo un retraso de 1 h a 1.5 h.

Lisinopril

Se administró una única dosis de 20 mg de lisinopril 5 minutos después de la dosis de VICTOZA® en equilibrio dinámico. La administración concomitante con VICTOZA® produjo una reducción del 15% del ABC del lisinopril; la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 27%. La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de lisinopril tuvo un retraso de 6 h a 8 h con VICTOZA®.

Atorvastatina

VICTOZA® no modificó la exposición global (ABC) de la atorvastatina tras una única dosis de 40 mg de atorvastatina, administrada 5 horas después de la dosis de VICTOZA® en equilibrio dinámico. La $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ tuvo un retraso de 1 h a 3 h con VICTOZA®.

Paracetamol

VICTOZA® no modificó la exposición global (ABC) del paracetamol tras una única dosis de 1000 mg de paracetamol, administrada 8 horas después de la dosis de VICTOZA® en equilibrio dinámico. La $C_{m\acute{a}x}$ de paracetamol disminuyó un 31% y la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ tuvo un retraso de hasta 15 minutos.

Griseofulvina

VICTOZA® no modificó la exposición global (ABC) de la griseofulvina tras la administración concomitante de una única dosis de 500 mg de griseofulvina con VICTOZA® en equilibrio dinámico. La $C_{m\acute{a}x}$ de griseofulvina aumentó un 37% mientras que la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ permaneció igual.

Anticonceptivos orales

Se administró una única dosis de un producto anticonceptivo oral combinado que contiene 0.03 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel con alimentos y 7 horas después de la dosis de VICTOZA® en equilibrio dinámico. VICTOZA® disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y 13%, respectivamente. VICTOZA® no tuvo ningún efecto en la exposición global (ABC) del etinilestradiol. VICTOZA® aumentó el $ABC_{0-\infty}$ del levonorgestrel un 18%. VICTOZA® produjo un retraso de 1.5 h en el $T_{m\acute{a}x}$ tanto de etinilestradiol como de levonorgestrel.

Insulina detemir

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre VICTOZA® y la insulina detemir cuando se administraron inyecciones subcutáneas separadas de 0.5 unidades/kg (dosis única) de insulina detemir y 1.8 mg de VICTOZA® (en equilibrio dinámico) a pacientes con diabetes tipo 2.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenia de 104 semanas de duración en ratones CD-1 macho y hembra a dosis de 0.03, 0.2, 1.0 y 3.0 mg/kg/día de liraglutida administrados por inyección subcutánea en bolo que produjo exposiciones sistémicas de 0.2, 2, 10 y 45 veces la exposición en seres humanos, respectivamente, a la DMRH de 1.8 mg/día basada en la comparación del ABC plasmática. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de adenomas benignos de células C de la tiroides en los grupos de 1.0 y 3.0 mg/kg/día con incidencias del 13% y 19% en los machos y del 6% y 20% en las hembras, respectivamente. No se presentaron adenomas de células C en los grupos de control ni en los grupos que recibieron 0.03 y 0.2 mg/kg/día. Se produjeron carcinomas malignos de células C relacionados con el tratamiento en el 3% de las hembras del grupo de 3.0 mg/kg/día. Rara vez se hallan tumores de células C de la tiroides en los estudios de carcinogenia en ratones. Se observó un aumento relacionado con el tratamiento en la incidencia de fibrosarcomas en la piel y el tejido subcutáneo dorsal, la superficie corporal utilizada para la inyección del fármaco, en machos del grupo de 3 mg/kg/día. Esos fibrosarcomas se atribuyeron a la elevada concentración localizada de fármaco cerca del lugar de la inyección. La concentración de liraglutida en la formulación clínica (6 mg/ml) es 10 veces mayor que la concentración en la formulación utilizada para administrar 3 mg/kg/día de liraglutida a los ratones en el estudio de carcinogenia (0.6 mg/ml).

Se realizó un estudio de carcinogenia de 104 semanas en ratas Sprague Dawley macho y hembra a dosis de 0.075, 0.25 y 0.75 mg/kg/día de liraglutida administrados por inyección subcutánea en bolo con exposiciones de 0.5, 2 y 8 veces la exposición en seres humanos, respectivamente, resultante de la DMRH basada en la comparación del ABC plasmática. Se observó un aumento relacionado con el tratamiento en la incidencia de adenomas benignos de células C de la tiroides en machos de los grupos de 0.25 y 0.75 mg/kg/día de liraglutida, con incidencias del 12%, 16%, 42% y 46%, y en todos los grupos de hembras tratadas con liraglutida, con incidencias del 10%, 27%, 33% y 56% en los grupos de 0 (control), 0.075, 0.25 y 0.75 mg/kg/día, respectivamente. Se observó un aumento relacionado con el tratamiento en la incidencia de carcinomas malignos de células C de la tiroides en todos los grupos de machos tratados con liraglutida, con incidencias del 2%, 8%, 6% y 14%, y en hembras a dosis de 0.25 y 0.75 mg/kg/día con incidencias del 0%, 0%, 4% y 6% en los grupos de 0 (control), 0.075, 0.25 y 0.75 mg/kg/día, respectivamente. Rara vez se hallan carcinomas de células C de la tiroides en los estudios de carcinogenia en ratas.

En los estudios en ratones se demostró que la proliferación de células C inducida por la liraglutida fue dependiente del receptor del GLP-1 y que la liraglutida no causó la activación del protooncogén RET ("Rearranged during Transfection") en las células C de la tiroides.

Se desconoce cuál es la relevancia para los seres humanos de los tumores de células C de la tiroides en ratones y ratas y no se ha determinado en estudios clínicos ni preclínicos (*consulte el recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones [5.1]*).

La liraglutida dio resultados negativos con y sin activación metabólica en la prueba de mutagenia de Ames y en una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana para clastogénesis. La liraglutida dio resultados negativos en las pruebas de los micronúcleos de rata *in vivo* con dosis repetidas.

En estudios de fertilidad en ratas en los que se usaron dosis subcutáneas de 0.1, 0.25 y 1.0 mg/kg/día de liraglutida, los machos fueron tratados durante 4 semanas antes y durante el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y durante el apareamiento hasta el día 17 de gestación. No se observaron efectos adversos directos en la fertilidad de los machos con dosis de hasta 1.0 mg/kg/día, una dosis alta que produjo una exposición sistémica estimada 11 veces mayor que la exposición en seres humanos a la DMRH, basada en el ABC plasmática. En las ratas hembra hubo un aumento de las muertes embrionarias tempranas con la dosis de 1.0 mg/kg/día. Con la dosis de 1.0 mg/kg/día, se observó una reducción del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos en las hembras.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En 9 ensayos de fase 3 participaron en total 6367 pacientes con diabetes tipo 2. Hubo 6 ensayos clínicos con doble enmascaramiento (uno de estos ensayos tuvo una rama de insulina glargina como fármaco comparativo sin enmascaramiento), aleatorizados y controlados, uno de 52 semanas de duración y cinco de 26 semanas de duración (entre ellos, un ensayo de 26 semanas de duración en el que participaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada). También hubo tres ensayos abiertos de 26 semanas; uno de comparación de VICTOZA® con exenatida dos veces al día, otro de comparación de VICTOZA® con sitagliptina y otro de comparación de VICTOZA®+ metformina+ insulina detemir con VICTOZA®+ metformina solamente. Esos ensayos multinacionales se realizaron para evaluar la eficacia y seguridad glucémicas de VICTOZA® en la diabetes tipo 2 como monoterapia y en combinación con uno o dos medicamentos antidiabéticos orales o insulina detemir. En los 8 ensayos de tratamiento aditivo combinado se incluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con antidiabéticos, y aproximadamente dos tercios de los pacientes en el ensayo de monoterapia también habían sido tratados con antidiabéticos. En total, 272 (4%) de los 6367 pacientes en esos 9 ensayos no habían recibido ningún tratamiento antidiabético anterior. En esos 9 ensayos clínicos, el intervalo de edad de los pacientes fue de 18 a 80 años, y el 54% eran hombres. Aproximadamente el 82% de los pacientes eran caucásicos y el 6% eran negros. En los 6 ensayos en los que se registró la etnia, el 10% de los pacientes eran hispanos/latinos (n=650).

En cada uno de los ensayos controlados con placebo, el tratamiento con VICTOZA® produjo mejoras clínica y estadísticamente significativas en la hemoglobina A_{1c} y la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con el placebo.

Todos los pacientes tratados con VICTOZA® comenzaron con una dosis de 0.6 mg/día. La dosis se aumentó a razón de 0.6 mg en intervalos semanales hasta alcanzar 1.2 mg o 1.8 mg en los pacientes aleatorizados para recibir esas dosis más altas. La dosis de 0.6 mg de VICTOZA® no es eficaz para el control glucémico y su única finalidad es la de dosis inicial para reducir la intolerancia gastrointestinal (consulte Posología y administración [2]).

14.1 Monoterapia

En este estudio de 52 semanas, 746 pacientes fueron aleatorizados para recibir 1.2 mg de VICTOZA®, 1.8 mg de VICTOZA® u 8 mg de glimepirida. Los pacientes que fueron aleatorizados para recibir glimepirida fueron tratados inicialmente con 2 mg por día durante dos semanas, que se aumentó a 4 mg por día durante otras dos semanas, y que finalmente se aumentó a 8 mg por día. El tratamiento con 1.8 mg y 1.2 mg de VICTOZA® tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} en comparación con la glimepirida (Tabla 3). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 3.6% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA®, 6.0% en el grupo de tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA® y 10.1% en el grupo de tratamiento con glimepirida.

Tabla 3 Resultados de un ensayo de monoterapia de 52 semanas^a

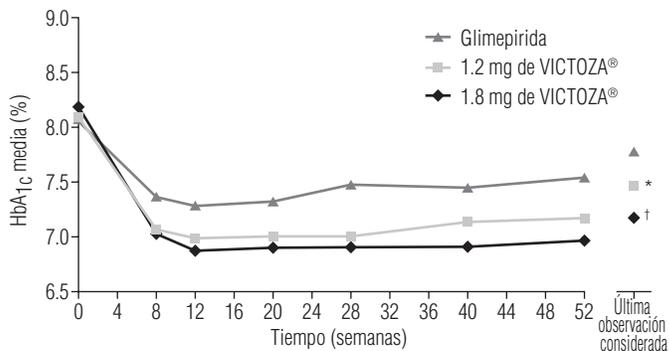
	1.8 mg de VICTOZA®	1.2 mg de VICTOZA®	8 mg de glimepirida
Población por intención de tratar (N)	246	251	248
HbA_{1c} (%) (media)			
Valores iniciales	8.2	8.2	8.2
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.1	-0.8	-0.5
Diferencia con la rama de glimepirida (media ajustada) ^b	-0.6**	-0.3*	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.8, -0.4)	(-0.5, -0.1)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} <7%	51	43	28
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)			
Valores iniciales	172	168	172
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-26	-15	-5
Diferencia con la rama de glimepirida (media ajustada) ^b	-20**	-10*	
Intervalo de confianza del 95%	(-29, -12)	(-19, -1)	
Peso corporal (kg) (media)			
Valores iniciales	92.6	92.1	93.3
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-2.5	-2.1	+1.1
Diferencia con la rama de glimepirida (media ajustada) ^b	-3.6**	-3.2**	
Intervalo de confianza del 95%	(-4.3, -2.9)	(-3.9, -2.5)	

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

*Valor de p <0.05

**Valor de p <0.0001



*Valor de p = 0.0014 para 1.2 mg de VICTOZA® en comparación con glimepirida

†Valor de p <0.0001 para 1.8 mg de VICTOZA® en comparación con glimepirida

Valores de p derivados de la variación con respecto al valor inicial en un modelo ANCOVA.

Figura 3 HbA_{1c} media en pacientes que terminaron el ensayo de 52 semanas y los datos de la última observación considerada (intención de tratar) en la semana 52 (monoterapia)

14.2 Tratamiento combinado

Tratamiento aditivo a metformina

En este ensayo de 26 semanas, 1091 pacientes fueron aleatorizados para recibir 0.6 mg de VICTOZA®, 1.2 mg de VICTOZA®, 1.8 mg de VICTOZA®, placebo o 4 mg de glimepirida (la mitad de la dosis máxima aprobada en los Estados Unidos), todos como tratamiento aditivo a metformina. La aleatorización se realizó tras un período inicial de 6 semanas que consistió en un período de ajuste gradual forzado de la dosis de metformina de 3 semanas, seguido de un período de mantenimiento de otras 3 semanas. Durante el período de ajuste gradual, se incrementaron las dosis de metformina hasta 2000 mg/día. El tratamiento con 1.2 mg y 1.8 mg de VICTOZA® como aditivo a metformina tuvo como resultado una reducción media significativa de la HbA_{1c} en comparación con el placebo como aditivo a metformina y una reducción media similar de la HbA_{1c} en comparación con los 4 mg de glimepirida como aditivo a metformina (Tabla 4). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 5.4% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® + metformina, 3.3% en el grupo de tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA® + metformina, 23.8% en el grupo de tratamiento de placebo + metformina, y 3.7% en el grupo de tratamiento con glimepirida + metformina.

Tabla 4 Resultados de un ensayo de 26 semanas de VICTOZA® como aditivo a metformina^a

	1.8 mg de VICTOZA® + metformina	1.2 mg de VICTOZA® + metformina	Placebo + metformina	4 mg de glimepirida + metformina
Población por intención de tratar (N)	242	240	121	242
HbA_{1c} (%) (media)				
Valores iniciales	8.4	8.3	8.4	8.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.0	-1.0	+0.1	-1.0
Diferencia con la rama de placebo + metformina (media ajustada) ^b	-1.1**	-1.1**		
Intervalo de confianza del 95%	(-1.3, -0.9)	(-1.3, -0.9)		
Diferencia con la rama de glimepirida + metformina (media ajustada) ^b	0.0	0.0		
Intervalo de confianza del 95%	(-0.2, 0.2)	(-0.2, 0.2)		
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} <7%	42	35	11	36
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)				
Valores iniciales	181	179	182	180
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-30	-30	+7	-24
Diferencia con la rama de placebo + metformina (media ajustada) ^b	-38**	-37**		
Intervalo de confianza del 95%	(-48, -27)	(-47, -26)		
Diferencia con la rama de glimepirida + metformina (media ajustada) ^b	-7	-6		
Intervalo de confianza del 95%	(-16, 2)	(-15, 3)		
Peso corporal (kg) (media)				
Valores iniciales	88.0	88.5	91.0	89.0
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-2.8	-2.6	-1.5	+1.0
Diferencia con la rama de placebo + metformina (media ajustada) ^b	-1.3*	-1.1*		
Intervalo de confianza del 95%	(-2.2, -0.4)	(-2.0, -0.2)		
Diferencia con la rama de glimepirida + metformina (media ajustada) ^b	-3.8**	-3.5**		
Intervalo de confianza del 95%	(-4.5, -3.0)	(-4.3, -2.8)		

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

†Con la glimepirida, la mitad de la dosis máxima aprobada en los Estados Unidos.

*Valor de p <0.05

**Valor de p <0.0001

VICTOZA® comparado con la sitagliptina, ambos como tratamiento aditivo a metformina

En este estudio abierto de 26 semanas, 665 pacientes con un tratamiento de fondo de ≥1500 mg de metformina por día fueron aleatorizados para recibir 1.2 mg de VICTOZA® una vez al día, 1.8 mg de VICTOZA® una vez al día o 100 mg de sitagliptina una vez al día, todos administrados según las indicaciones aprobadas. Los pacientes debían continuar su tratamiento en curso con metformina con el nivel y la frecuencia de administración estables previos al ensayo.

El criterio principal de valoración fue la variación de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial en la semana 26. El tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA® y 1.8 mg de VICTOZA® tuvo como resultado reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} en comparación con los 100 mg de sitagliptina (Tabla 5). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 3.1% en el grupo de tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA®, 0.5% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® y 4.1% en el grupo de tratamiento con 100 mg de sitagliptina. Desde un peso corporal medio al inicio de 94 kg, hubo una reducción media de 2.7 kg con 1.2 mg de VICTOZA®, 3.3 kg con 1.8 mg de VICTOZA® y 0.8 kg con 100 mg de sitagliptina.

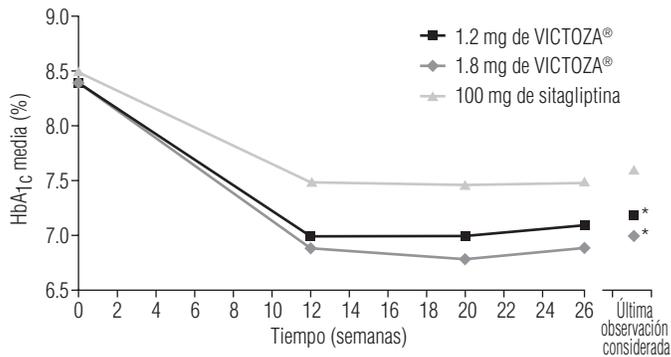
Tabla 5 Resultados de un ensayo abierto de 26 semanas de VICTOZA® en comparación con sitagliptina (ambos en combinación con metformina)^a

	1.8 mg de VICTOZA® + metformina	1.2 mg de VICTOZA® + metformina	100 mg de sitagliptina + metformina
Población por intención de tratar (N)	218	221	219
HbA_{1c} (%) (media)			
Valores iniciales	8.4	8.4	8.5
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada)	-1.5	-1.2	-0.9
Diferencia con la rama de sitagliptina (media ajustada) ^b	-0.6**	-0.3**	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.8, -0.4)	(-0.5, -0.2)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} <7%	56	44	22
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)			
Valores iniciales	179	182	180
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada)	-39	-34	-15
Diferencia con la rama de sitagliptina (media ajustada) ^b	-24**	-19**	
Intervalo de confianza del 95%	(-31, -16)	(-26, -12)	

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

**Valor de p <0.0001



*Valor de $p < 0.0001$ con VICTOZA® en comparación con sitagliptina

Valores de P derivados de la variación con respecto al valor inicial en el modelo ANCOVA.

Figura 4 HbA_{1c} media en pacientes que terminaron el ensayo de 26 semanas y los datos de la última observación considerada (intención de tratar) en la semana 26

Tratamiento combinado con metformina e insulina

En este ensayo abierto de 26 semanas de duración se incluyeron 988 pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA_{1c} 7-10%) con metformina (≥ 1500 mg/día) sola, o un control glucémico inadecuado (HbA_{1c} 7-8.5%) con metformina (≥ 1500 mg/día) y una sulfonilurea. Los pacientes que tomaban metformina y una sulfonilurea dejaron de tomar la sulfonilurea y a continuación todos los pacientes ingresaron en un período inicial de 12 semanas en el que recibieron tratamiento aditivo con VICTOZA® a una dosis ajustada gradualmente de 1.8 mg una vez al día. Al final del período inicial, 498 pacientes (50%) habían alcanzado una HbA_{1c} $< 7\%$ con 1.8 mg de VICTOZA® y metformina y continuaron el tratamiento en una rama observacional no aleatorizada. Otros 167 pacientes (17%) abandonaron el ensayo durante el período inicial y aproximadamente la mitad de ellos lo hizo debido a reacciones adversas gastrointestinales (consulte Reacciones adversas [6.1]). Los 323 pacientes restantes con una HbA_{1c} $\geq 7\%$ (33% de los que habían ingresado en el período inicial) fueron aleatorizados para recibir 26 semanas de insulina detemir una vez al día administrada por la noche como tratamiento aditivo (N=162) o para continuar sin modificaciones el tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® y metformina (N=161). La dosis inicial de insulina detemir fue de 10 unidades/día y la dosis media al final del período de aleatorización de 26 semanas fue de 39 unidades/día. Durante el período de tratamiento aleatorizado de 26 semanas, el porcentaje de pacientes que abandonaron debido a que el tratamiento era ineficaz fue del 11.2% en el grupo aleatorizado para continuar el tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® y metformina y del 1.2% en el grupo asignado al tratamiento adicional con insulina detemir.

El tratamiento con insulina detemir como aditivo a 1.8 mg de VICTOZA® + metformina tuvo como resultado reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y la GPA en comparación con el tratamiento continuado sin modificar de 1.8 mg de VICTOZA® + metformina solamente (Tabla 6). Desde un peso corporal medio al inicio de 96 kg tras la aleatorización, hubo una reducción media de 0.3 kg en los pacientes que recibieron el tratamiento aditivo con insulina detemir en comparación con una reducción media de 1.1 kg en los pacientes que continuaron con el tratamiento sin modificar de 1.8 mg de VICTOZA® + metformina solamente.

Tabla 6 Resultados de un ensayo abierto de 26 semanas de insulina detemir como tratamiento aditivo a VICTOZA® + metformina en comparación con la continuación del tratamiento con VICTOZA® + metformina solamente en pacientes que no alcanzaron una HbA_{1c} $< 7\%$ tras 12 semanas de tratamiento con metformina y VICTOZA®^a

	Insulina detemir + VICTOZA® + metformina	VICTOZA® + metformina
Población por intención de tratar (N)	162	157
HbA_{1c} (%) (media)		
Valores iniciales (semana 0)	7.6	7.6
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-0.5	0
Diferencia con la rama de VICTOZA® + metformina (media de mínimos cuadrados) ^b	-0.5**	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.7, -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} $< 7\%$	43	17
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)		
Valores iniciales (semana 0)	166	159
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada)	-39	-7
Diferencia con la rama de VICTOZA® + metformina (media de mínimos cuadrados) ^b	-31**	
Intervalo de confianza del 95%	(-39, -23)	

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

**Valor de $p < 0.0001$

Tratamiento aditivo a una sulfonilurea

En este ensayo de 26 semanas de duración, 1041 pacientes fueron aleatorizados para recibir 0.6 mg de VICTOZA®, 1.2 mg de VICTOZA®, 1.8 mg de VICTOZA®, placebo o 4 mg de rosiglitazona (la mitad de la dosis máxima aprobada en los Estados Unidos), todos como tratamiento aditivo a glibenclámido. La aleatorización se realizó tras un período inicial de 4 semanas que consistió en un período inicial de 2 semanas de ajuste gradual forzado de la dosis de glibenclámido, seguido de un período de mantenimiento de otras 2 semanas. Durante el período de ajuste gradual, se incrementaron las dosis de glibenclámido a 4 mg/día. Las dosis de glibenclámido podían reducirse (a discreción del investigador) de 4 mg/día a 3 mg/día o 2 mg/día (mínimo) tras la aleatorización, en caso de observarse una hipoglucemia inaceptable u otras reacciones adversas.

El tratamiento con 1.2 mg y 1.8 mg de VICTOZA® como aditivo a glibenclámido tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} media en comparación con el placebo como tratamiento aditivo a glibenclámido (Tabla 7). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 3.0% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® + glibenclámido, 3.5% en el grupo de tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA® + glibenclámido, 17.5% en el grupo de tratamiento de placebo + glibenclámido y 6.9% en el grupo de tratamiento con rosiglitazona + glibenclámido.

Tabla 7 Resultados de un ensayo de 26 semanas de VICTOZA® como aditivo a una sulfonilurea^a

	1.8 mg de VICTOZA® + glibenclámido	1.2 mg de VICTOZA® + glibenclámido	Placebo + glibenclámido	4 mg de Rosiglitazona [†] + glibenclámido
Población por intención de tratar (N)	234	228	114	231
HbA_{1c} (%) (media)				
Valores iniciales	8.5	8.5	8.4	8.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.1	-1.1	+0.2	-0.4
Diferencia con la rama de placebo + glibenclámido (media ajustada) ^b	-1.4**	-1.3**		
Intervalo de confianza del 95%	(-1.6, -1.1)	(-1.5, -1.1)		
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} $< 7\%$	42	35	7	22
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)				
Valores iniciales	174	177	171	179
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-29	-28	+18	-16
Diferencia con la rama de placebo + glibenclámido (media ajustada) ^b	-47**	-46**		
Intervalo de confianza del 95%	(-58, -35)	(-58, -35)		
Peso corporal (kg) (media)				
Valores iniciales	83.0	80.0	81.9	80.6
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-0.2	+0.3	-0.1	+2.1
Diferencia con la rama de placebo + glibenclámido (media ajustada) ^b	-0.1	0.4		
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9, 0.6)	(-0.4, 1.2)		

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

[†]Con la rosiglitazona, la mitad de la dosis máxima aprobada en los Estados Unidos.

**Valor de $p < 0.0001$

Tratamiento aditivo a metformina y una sulfonilurea

En este ensayo de 26 semanas, 581 pacientes fueron aleatorizados para recibir 1.8 mg de VICTOZA®, placebo o insulina glargina, todos como aditivo a metformina y glibenclámido. La aleatorización se realizó tras un período inicial de 6 semanas que consistió en un período de 3 semanas de ajuste gradual forzado de la dosis de metformina y glibenclámido, seguido de un período de mantenimiento de otras 3 semanas. Durante el período de ajuste gradual, debían incrementarse las dosis de metformina y glibenclámido hasta 2000 mg/día y 4 mg/día, respectivamente. Tras la aleatorización, los pacientes aleatorizados para recibir 1.8 mg de VICTOZA® se sometieron a un período de 2 semanas de ajuste gradual con VICTOZA®. Durante el ensayo, las dosis de VICTOZA® y metformina eran fijas, aunque las dosis de glibenclámido e insulina glargina podían ajustarse. A los pacientes se les hizo un ajuste gradual de la glargina dos veces a la semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento en función de la glucosa plasmática en ayunas automedida el día del ajuste. Después de la semana 8, la frecuencia del ajuste de la insulina glargina se dejó a criterio del investigador pero, como mínimo, la dosis de glargina debía modificarse, de ser necesario, en las semanas 12 y 18. Solo el 20% de los pacientes tratados con glargina alcanzaron el objetivo de glucosa plasmática en ayunas prespecificado de < 100 mg/dl. Por lo tanto, con la mayoría de los pacientes no se alcanzó un ajuste óptimo de la dosis de insulina glargina.

El tratamiento con VICTOZA® como aditivo a glibenclámido y metformina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} en comparación con el placebo como tratamiento aditivo a glibenclámido y metformina (Tabla 8). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 0.9% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® + metformina + glibenclámido, 0.4% en el grupo de tratamiento con insulina glargina + metformina + glibenclámido y 11.3% en el grupo de tratamiento con placebo + metformina + glibenclámido.

Tabla 8 Resultados de un ensayo de 26 semanas de VICTOZA® como aditivo a metformina y una sulfonilurea^a

	1.8 mg de VICTOZA® + metformina + glibenclámido	Placebo + metformina + glibenclámido	Insulina glargina [†] + metformina + glibenclámido
Población por intención de tratar (N)	230	114	232
HbA_{1c} (%) (media)			
Valores iniciales	8.3	8.3	8.1
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.3	-0.2	-1.1
Diferencia con la rama de placebo + metformina + glibenclámido (media ajustada) ^b	-1.1**		
Intervalo de confianza del 95%	(-1.3, -0.9)		
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} $< 7\%$	53	15	46
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)			
Valores iniciales	165	170	164
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-28	+10	-32
Diferencia con la rama de placebo + metformina + glibenclámido (media ajustada) ^b	-38**		
Intervalo de confianza del 95%	(-46, -30)		
Peso corporal (kg) (media)			
Valores iniciales	85.8	85.4	85.2
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.8	-0.4	1.6
Diferencia con la rama de placebo + metformina + glibenclámido (media ajustada) ^b	-1.4*		
Intervalo de confianza del 95%	(-2.1, -0.7)		

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

[†]Con insulina glargina no se alcanzó el régimen de ajuste óptimo en el 80% de los pacientes.

*Valor de $p < 0.05$

**Valor de $p < 0.0001$

VICTOZA® en comparación con exenatida, ambas como aditivo a un tratamiento con metformina y/o una sulfonilurea

En este ensayo abierto de 26 semanas de duración, 464 pacientes bajo monoterapia con metformina, monoterapia con una sulfonilurea o una combinación de ambas, fueron aleatorizados para recibir 1.8 mg de VICTOZA® una vez al día o 10 mcg de exenatida dos veces al día. Las dosis máximas toleradas del tratamiento de fondo debían permanecer inalteradas durante todo el ensayo. Los pacientes aleatorizados para recibir exenatida comenzaron con una dosis de 5 mcg dos veces al día durante 4 semanas y luego aumentaron a 10 mcg dos veces al día.

El tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® tuvo como resultado reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y la GPA en comparación con la exenatida (Tabla 9). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 0.4% en el grupo de tratamiento con VICTOZA® y 0% en el grupo de tratamiento con exenatida. Ambos grupos de tratamiento tuvieron una disminución media en el peso corporal con respecto al valor inicial de aproximadamente 3 kg.

Tabla 9 Resultados de un ensayo abierto de 26 semanas de VICTOZA® en comparación con exenatida (ambas en combinación con metformina y/o una sulfonilurea)^a

	1.8 mg de VICTOZA® una vez al día + metformina y/o una sulfonilurea	10 mcg de exenatida dos veces al día + metformina y/o una sulfonilurea
Población por intención de tratar (N)	233	231
HbA_{1c} (%) (media)		
Valores iniciales	8.2	8.1
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.1	-0.8
Diferencia con la rama de exenatida (media ajustada) ^b	-0.3**	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.5, -0.2)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} <7%	54	43
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)		
Valores iniciales	176	171
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-29	-11
Diferencia con la rama de exenatida (media ajustada) ^b	-18**	
Intervalo de confianza del 95%	(-25, -12)	

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación considerada

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

**Valor de p <0.0001

Tratamiento aditivo a metformina y tiazolidinediona

En este ensayo de 26 semanas de duración, 533 pacientes fueron aleatorizados para recibir 1.2 mg de VICTOZA®, 1.8 mg de VICTOZA® o placebo, todos como tratamiento aditivo a rosiglitazona (8 mg) más metformina (2000 mg). Los pacientes se sometieron a un período inicial de 9 semanas (3 semanas de ajuste gradual forzado de la dosis seguido de una fase de mantenimiento de la dosis de 6 semanas) con rosiglitazona (comenzando con 4 mg y aumentando a 8 mg/día en un lapso de 2 semanas) y metformina (comenzando con 500 mg con aumentos semanales graduales de 500 mg hasta una dosis final de 2000 mg/día). Solo a los pacientes que toleraron la dosis final de rosiglitazona (8 mg/día) y metformina (2000 mg/día) y terminaron la fase de mantenimiento de la dosis de 6 semanas se los consideró aptos para ser aleatorizados para el ensayo.

El tratamiento con VICTOZA® como aditivo a metformina y rosiglitazona tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} media en comparación con el placebo como tratamiento aditivo a metformina y rosiglitazona (Tabla 10). El porcentaje de pacientes que abandonaron debido a la ineficacia del tratamiento fue del 1.7% en el grupo de tratamiento con 1.8 mg de VICTOZA® + metformina + rosiglitazona, 1.7% en el grupo de tratamiento con 1.2 mg de VICTOZA® + metformina + rosiglitazona y 16.4% en el grupo de tratamiento de placebo + metformina + rosiglitazona.

Tabla 10 Resultados de un ensayo de 26 semanas de VICTOZA® como aditivo a metformina y tiazolidinediona^a

	1.8 mg de VICTOZA® + metformina + rosiglitazona	1.2 mg de VICTOZA® + metformina + rosiglitazona	Placebo + metformina + rosiglitazona
Población por intención de tratar (N)	178	177	175
HbA_{1c} (%) (media)			
Valores iniciales	8.6	8.5	8.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-1.5	-1.5	-0.5
Diferencia con la rama de placebo + metformina + rosiglitazona (media ajustada) ^b	-0.9**	-0.9**	
Intervalo de confianza del 95%	(-1.1, -0.8)	(-1.1, -0.8)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A _{1c} <7%	54	57	28
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) (media)			
Valores iniciales	185	181	179
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-44	-40	-8
Diferencia con la rama de placebo + metformina + rosiglitazona (media ajustada) ^b	-36**	-32**	
Intervalo de confianza del 95%	(-44, -27)	(-41, -23)	
Peso corporal (kg) (media)			
Valores iniciales	94.9	95.3	98.5
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada) ^b	-2.0	-1.0	+0.6
Diferencia con la rama de placebo + metformina + rosiglitazona (media ajustada) ^b	-2.6**	-1.6**	
Intervalo de confianza del 95%	(-3.4, -1.8)	(-2.4, -1.0)	

^aPoblación por intención de tratar usando la última observación en estudio

^bMedia de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial

**Valor de p <0.0001

14.3 Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada**VICTOZA® en comparación con placebo, ambos con o sin metformina y/o una sulfonilurea y/o pioglitazona y/o insulina basal o premezclada**

En este ensayo clínico con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado con placebo y con grupos paralelos de 26 semanas de duración, 279 pacientes con insuficiencia renal moderada, de acuerdo con la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) (tasa de filtración glomerular estimada de 30-59 ml/min/1.73 m²), fueron aleatorizados para recibir VICTOZA® o placebo una vez al día. VICTOZA® se agregó al régimen terapéutico antidiabético estable del paciente previo al estudio (tratamiento con insulina y/o metformina, pioglitazona o sulfonilurea). La dosis de VICTOZA® se aumentó según las indicaciones aprobadas para alcanzar una dosis de 1.8 mg por día. En la aleatorización, la dosis de insulina se redujo en un 20% en los pacientes con una HbA_{1c} inicial ≤8% y se mantuvo fija hasta que se terminó de aumentar la dosis de liraglutida. Se permitió reducir la dosis de insulina y sulfonilurea en caso de hipoglucemia; se permitió ajustar la dosis de insulina en forma ascendente pero sin superar la dosis previa al ensayo clínico.

La edad media de los participantes era de 67 años, y la duración media de la diabetes era de 15 años. El 50.5% de los participantes eran hombres, 92.3% eran blancos, 6.6% eran negros o afroamericanos, y 7.2% eran de etnia hispana. El IMC medio era de 33.9 kg/m². Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y <45 ml/min/1.73 m².

El tratamiento con VICTOZA® tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial en la semana 26 en comparación con el placebo (consulte la Tabla 11). 123 pacientes llegaron a la dosis de 1.8 mg de VICTOZA®.

Tabla 11 Resultados de un ensayo clínico de 26 semanas de VICTOZA® en comparación con placebo en pacientes con insuficiencia renal^a

	1.8 mg de VICTOZA® + insulina y/o antidiabético oral	Placebo + insulina y/o antidiabético oral
Población por intención de tratar (N)	140	137
HbA_{1c} (%) (media)		
Valores iniciales (media)	8.1	8.0
Variación con respecto al valor inicial (media estimada) ^{b, c}	-0.9	-0.4
Diferencia con el placebo ^{b, c}	-0.6*	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.8, -0.3)	
Proporción que alcanzó una HbA _{1c} <7% ^d	39.3	19.7
GPA (mg/dl)		
Valores iniciales (media)	171	167
Variación con respecto al valor inicial (media estimada) ^e	-22	-10
Diferencia con el placebo ^e	-12**	
Intervalo de confianza del 95%	(-23, -0.8)	

^aPoblación por intención de tratar

^bEstimada mediante un modelo combinado para evaluaciones múltiples, con tratamiento, país y grupos de estratificación como factores y valores iniciales como covariable, todos anidados dentro de la consulta. Con el método de imputación múltiple se modeló el período de reposo farmacológico del efecto del tratamiento en los pacientes con datos faltantes que abandonaron el tratamiento.

^cEl 25% y 22% de los pacientes tratados con VICTOZA® y con placebo, respectivamente, abandonaron el tratamiento en forma anticipada, antes de la semana 26.

^dEn función de la cantidad conocida de sujetos que alcanzaron una HbA_{1c} <7%. Al aplicar el método de imputación múltiple descrito en b), se estima que los porcentajes que alcanzaron una HbA_{1c} <7% fueron de 47.6% y 24.9% con VICTOZA® y el placebo, respectivamente.

^eEstimada mediante un modelo combinado para evaluaciones múltiples, con tratamiento, país y grupos de estratificación como factores y valores iniciales como covariable, todos anidados dentro de la consulta.

*Valor de p <0.0001

**Valor de p <0.05

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**16.1 Presentación**

VICTOZA® se expende en envases de los siguientes tamaños que contienen plumas multidosis precargadas desechables. Cada pluma individual permite administrar dosis de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg (6 mg/ml, 3 ml).

2 plumas de VICTOZA®	NDC 0169-4060-12
3 plumas de VICTOZA®	NDC 0169-4060-13

Cada pluma de VICTOZA® es para uso de un solo paciente. Las plumas de VICTOZA® nunca deben compartirse con otros pacientes, aunque se cambie la aguja.

16.2 Almacenamiento recomendado

Antes de usarla por primera vez, VICTOZA® debe guardarse en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) (Tabla 12). No la guarde en el congelador ni junto al elemento refrigerante del refrigerador. No congele VICTOZA® ni use VICTOZA® si ha estado congelada.

Tras el primer uso, la pluma de VICTOZA® puede guardarse durante 30 días a temperatura ambiente controlada (entre 59 °F y 86 °F; entre 15 °C y 30 °C) o en el refrigerador (entre 36 °F y 46 °F; entre 2 °C y 8 °C). Mantenga la pluma tapada mientras no esté en uso. VICTOZA® debe protegerse del calor y la luz solar excesivos. Siempre se debe retirar y desechar la aguja de manera segura después de cada inyección, y se debe guardar la pluma de VICTOZA® sin una aguja de inyección colocada. De esa manera, se reducirá el potencial de contaminación, infecciones y fugas, y se garantizará que la dosis sea exacta. **Siempre se debe usar una aguja nueva para cada inyección a fin de prevenir la contaminación.**

Tabla 12 Condiciones de almacenamiento recomendadas para la pluma de VICTOZA®

Antes del primer uso	Después del primer uso	
Refrigerada 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)	Temperatura ambiente 59 °F a 86 °F (15 °C a 30 °C)	Refrigerada 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)
Hasta la fecha de vencimiento	30 días	

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Guía del medicamento aprobada por la FDA

Consulte el folleto aparte.

Riesgo de tumores de células C de la tiroides

Informe a los pacientes que la liraglutida causa tumores benignos y malignos de células C de la tiroides en ratones y ratas y que no se ha determinado cuál es la relevancia de este hallazgo para los seres humanos. Aconseje a los pacientes que informen al médico si tienen síntomas de tumores tiroideos (p. ej., un bulto en el cuello, ronquera, disagia o disnea) (*consulte el recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones [5.1]*).

Deshidratación e insuficiencia renal

Se debe advertir a los pacientes tratados con VICTOZA® del posible riesgo de deshidratación debida a reacciones adversas gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar deshidratarse. Se debe informar a los pacientes del posible riesgo de agravamiento del funcionamiento renal, que en algunos casos puede requerir diálisis.

Pancreatitis

Se debe informar a los pacientes del posible riesgo de pancreatitis. Explíqueles que un dolor abdominal intenso y persistente, que puede irradiarse a la espalda y puede ir o no acompañado de vómitos, es el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con VICTOZA® de inmediato y se pongan en contacto con el médico si tienen dolor abdominal intenso y persistente (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Nunca comparta una pluma de VICTOZA® con otros pacientes

Adverta a los pacientes que nunca deben compartir una pluma de VICTOZA® con otra persona, aunque se cambie la aguja, porque al hacerlo se corre el riesgo de transmitir patógenos de transmisión sanguínea.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe informar a los pacientes que se han informado reacciones graves de hipersensibilidad durante el uso de VICTOZA® posterior a la comercialización. Si se presentan síntomas de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deben dejar de usar VICTOZA® y consultar al médico de inmediato (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

Ictericia y hepatitis

Informe a los pacientes que se han informado casos de ictericia y hepatitis durante el uso de liraglutida posterior a la comercialización. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si desarrollan ictericia.

Instrucciones

Se debe informar a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de VICTOZA® y de las modalidades terapéuticas alternativas. También se debe informar a los pacientes de la importancia de seguir las instrucciones en cuanto a la dieta, realizar actividad física con regularidad, controlarse la glucosa en la sangre y hacerse análisis de A_{1c} periódicamente, saber reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y someterse a evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Durante los períodos de exigencia física, como al tener fiebre, un traumatismo o una infección, o al someterse a cirugía, las necesidades de medicación pueden cambiar y se debe advertir a los pacientes que en esos casos consulten al médico cuanto antes.

Se debe informar a los pacientes que los efectos secundarios más comunes de VICTOZA® son dolor de cabeza, náuseas y diarrea. Las náuseas son más comunes al comenzar a usar VICTOZA®, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes y por lo general no requieren la suspensión del tratamiento con VICTOZA®.

Los médicos deben indicar a los pacientes que lean la Guía del medicamento para pacientes antes de comenzar el tratamiento con VICTOZA® y que la vuelvan a leer cada vez que renueven la receta. Se debe indicar a los pacientes que informen al médico o farmacéutico si presentan algún síntoma atípico, o si un síntoma conocido persiste o se agrava.

Informe a los pacientes que no deben administrarse una dosis adicional de VICTOZA® para compensar una dosis omitida. Si el paciente se salta una dosis, se debe reanudar el régimen de administración una vez al día con la siguiente dosis programada según las indicaciones.

Si han transcurrido más de 3 días desde la última dosis, se debe indicar al paciente que reinicie el tratamiento con VICTOZA® a una dosis de 0.6 mg para mitigar los síntomas gastrointestinales asociados con el reinicio del tratamiento. La dosis de VICTOZA® debe ajustarse gradualmente según el criterio del médico que la receta (*consulte Posología y administración [2]*).

Fecha de publicación: 21 de abril de 2016

Versión: 9

VICTOZA® y Saxenda® son marcas comerciales registradas de Novo Nordisk A/S.

Información sobre la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Para obtener información sobre VICTOZA®, póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.

800 Scudders Mill Road

Plainsboro, NJ 08536

1-877-484-2869

© 2010-2016 Novo Nordisk

USA16VIM02748 07/2016

**Guía del medicamento
Victoza®
(liraglutide) inyección,
solución para uso subcutáneo**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar Victoza® y cada vez que renueve la receta. Es posible que haya información nueva. Esta información no suplanta una consulta con su proveedor de atención médica para hablar sobre su afección o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Victoza®?

Victoza® puede causar efectos secundarios graves, entre otros:

- **Posibles tumores en la tiroides, incluso cáncer.** Informe a su proveedor de atención médica si encuentra un bulto o hinchazón en el cuello, o si tiene ronquera, dificultad para tragar o falta de aliento. Esos pueden ser síntomas de cáncer de tiroides. En estudios con ratas y ratones, Victoza® y otros medicamentos que actúan como Victoza® causaron tumores en la tiroides, incluso cáncer de tiroides. Se desconoce si Victoza® causa tumores de tiroides o un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular tiroideo (CMT) en seres humanos.
- No use Victoza® si usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular tiroideo (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

¿Qué es Victoza®?

Victoza® es un medicamento inyectable de venta con receta que puede mejorar el nivel de azúcar en la sangre (glucosa) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando se usa conjuntamente con dieta y ejercicio.

- No se recomienda Victoza® como primera opción de medicamento para tratar la diabetes.
- Se desconoce si Victoza® se puede usar en pacientes que tuvieron pancreatitis.
- Victoza® no sustituye la insulina y no se debe usar en personas con diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética.
- Se desconoce si Victoza® se puede usar con insulina administrada con las comidas.
- Se desconoce si Victoza® es segura y eficaz para usar en niños.

¿Quiénes no deben usar Victoza®?

No use Victoza® si:

- usted o algún miembro de su familia ha tenido un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular tiroideo (CMT) o si tiene una afección del sistema endocrino llamada síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2);
- es alérgico a la liraglutida o a cualquiera de los ingredientes de Victoza®. Puede consultar una lista completa de los ingredientes de Victoza® al final de esta Guía del medicamento.

¿Qué le debo informar a mi proveedor de atención médica antes de usar Victoza®?

Antes de usar Victoza®, informe a su proveedor de atención médica en los siguientes casos:

- Tiene o ha tenido problemas de páncreas, riñones o hígado.
- Tiene problemas de estómago graves, como lentitud para vaciar el estómago (gastroparesia) o problemas para digerir alimentos.
- Tiene alguna otra afección.
- Está embarazada o planeando un embarazo. Se desconoce si Victoza® les hace daño a los bebés en gestación. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras usa Victoza®.
- Está amamantando o tiene pensado amamantar. Se desconoce si Victoza® pasa a la leche materna. No use Victoza® mientras esté amamantando sin hablar primero con su proveedor de atención médica.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que use, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos de hierbas. Victoza® puede alterar la acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden alterar la acción de Victoza®.

Antes de usar Victoza®, hable con su proveedor de atención médica sobre los niveles bajos de azúcar en la sangre y cómo controlarlos. Informe a su proveedor de atención médica si está tomando otros medicamentos para tratar la diabetes, como insulina o sulfonilureas.

Sepa qué medicamentos usa. Tenga una lista de sus medicamentos y muéstrselas a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo usar Victoza®?

- Lea las **Instrucciones de uso** que vienen con Victoza®.
- Use Victoza® exactamente como se lo haya indicado su proveedor de atención médica.
- **Su proveedor de atención médica debe mostrarle cómo usar Victoza® antes de que la use por primera vez.**
- Victoza® se inyecta bajo la piel (por vía subcutánea) en el estómago (abdomen), un muslo o la parte superior de un brazo. **No se inyecte Victoza® en un músculo (por vía intramuscular) o una vena (por vía intravenosa).**
- **Use Victoza® 1 vez al día, a cualquier hora.**
- Si se salta una dosis de Victoza®, adminístrese la dosis que olvidó a la hora que tenía que administrarse la siguiente dosis. **No se administre 2 dosis de Victoza® a la vez.**
- Victoza® puede usarse con o sin alimentos.
- **No mezcle Victoza® con insulina en la misma inyección.**
- Puede aplicar una inyección de Victoza® e insulina en la misma zona del cuerpo (p. ej., la zona del estómago), pero no una junto a otra.
- Cambie (rote) el lugar de la inyección con cada inyección. **No use el mismo lugar para cada inyección.**
- **No comparta su pluma de Victoza® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja.** Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Su dosis de Victoza® y de otros medicamentos para la diabetes puede cambiar debido a:

- un cambio en el nivel de actividad física o ejercicio, aumento o pérdida de peso, aumento del estrés, enfermedad, cambio en la dieta o a causa de otros medicamentos que tome.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Victoza®?

Victoza® puede causar efectos secundarios graves, entre otros:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Victoza®?”.
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Deje de usar Victoza® y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene un dolor intenso en el área del estómago (abdomen) que persiste, con o sin vómitos. Es posible que sienta el dolor desde el abdomen hacia la espalda.
- **Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia).** Puede correr un mayor riesgo de sufrir un nivel bajo de azúcar en la sangre si usa Victoza® con otro medicamento que pueda causar niveles bajos de azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina.

Algunos de los síntomas y signos de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden ser:

- | | | |
|---------------------------|---------------------------------|--|
| • mareos o vahídos | • visión borrosa | • ansiedad, irritabilidad o cambios de humor |
| • sudoración | • habla arrastrada | • hambre |
| • confusión o somnolencia | • temblores | • debilidad |
| • dolor de cabeza | • frecuencia cardíaca acelerada | • sensación de nerviosismo |
- **Problemas renales (insuficiencia renal).** En personas con problemas renales, la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden causar pérdida de líquidos (deshidratación), lo que puede empeorar los problemas renales.
 - **Reacciones alérgicas graves.** Deje de usar Victoza® y solicite asistencia médica de inmediato si tiene cualquiera de los síntomas de una reacción alérgica grave, como picazón, sarpullido o dificultad para respirar.

Los efectos secundarios más comunes del uso de Victoza® pueden ser dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómitos y anticuerpos contra la liraglutida en la sangre.

Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Victoza®.

Llame a su médico para que lo asesore sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Victoza®.

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines que no son los mencionados en la Guía del medicamento. No use Victoza® para una afección para la cual no fue recetada. No les dé Victoza® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre Victoza®. Si desea más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedirle al farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre Victoza® redactada para profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite victoza.com o llame al 1-877-484-2869.

¿Qué ingredientes contiene Victoza®?

Ingrediente activo: liraglutida

Excipientes: dihidrato de fosfato disódico, propilenglicol, fenol y agua para inyección

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos.

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

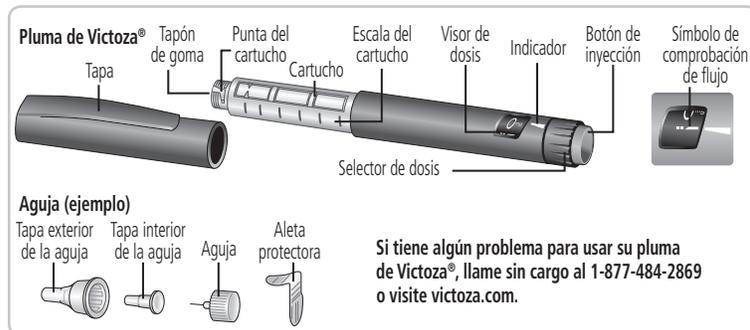
Victoza® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

Información de la PATENTE: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>.

Revisado: 28 de mayo de 2016

© 2010-2016 Novo Nordisk
USA16VIM02748 07/2016

Instrucciones de uso Victoza® (liraglutide) injection



Primero, lea la Guía del medicamento que viene con su pluma de Victoza® y luego lea estas Instrucciones de uso para el paciente para obtener información sobre cómo usar su pluma de Victoza® de la manera correcta.

Estas instrucciones no suplantán una consulta con su proveedor de atención médica para hablar sobre su afección o su tratamiento.

No comparta su pluma de Victoza® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Su pluma de Victoza® contiene 3 ml de Victoza® y permite administrar dosis de 0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg. El número de dosis que usted puede administrarse con una pluma de Victoza® depende de la dosis de medicamento que le hayan recetado. Su proveedor de atención médica le dirá cuánta Victoza® debe administrarse.

La pluma de Victoza® debe usarse con agujas desechables de Novo Nordisk. Hable con su proveedor de atención médica o su farmacéutico para obtener más información sobre las agujas para su pluma de Victoza®.

Información importante

⚠ No comparta su pluma de Victoza® con otras personas, aunque se haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

⚠ Siempre use una aguja nueva para cada inyección. No vuelva a utilizar ni comparta las agujas con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

⚠ Mantenga su pluma de Victoza® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

⚠ Si se le cae la pluma de Victoza®, repita los pasos de "Primer uso de una pluma nueva" (pasos A a D).

⚠ Tenga cuidado de no doblar o dañar la aguja.

⚠ No use la escala del cartucho para medir qué cantidad de Victoza® inyectar.

⚠ Tenga cuidado al manipular agujas usadas para evitar pincharse.

⚠ Puede usar la pluma de Victoza® hasta 30 días después de usarla por primera vez.

Primer uso de una pluma nueva

Paso A. Revisar la pluma

- Saque la pluma de Victoza® nueva del refrigerador.
- Antes de usarla, lávese las manos con agua y jabón.
- Examine la etiqueta de la pluma antes de usarla para asegurarse de que sea su pluma de Victoza®.
- Quite la tapa de la pluma.
- Examine el contenido del cartucho de Victoza®. El líquido debe ser transparente, incoloro y no debe contener partículas. De lo contrario, no lo use.
- Limpie el tapón de goma con un paño con alcohol.

Paso B. Colocar la aguja

- Quite la aleta protectora de la tapa exterior de la aguja.
- Inserte la tapa exterior de la aguja que contiene la aguja en la pluma, y luego enrosque la aguja hasta que quede firme.
- Retire la tapa exterior de la aguja. No la deseche.
- Retire la tapa interior de la aguja y deséchela. Es posible que salga una pequeña gota de líquido. Es normal.

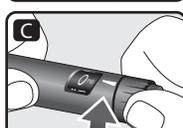
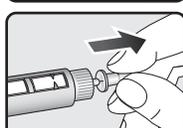
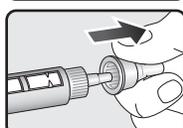
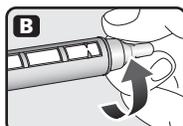
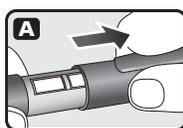
Paso C. Seleccionar el símbolo de comprobación de flujo

- Este paso se hace UNA SOLA VEZ con cada pluma nueva y SOLO debe hacerlo la primera vez que la use.
- Gire el selector de dosis hasta que el símbolo de comprobación de flujo (—) esté alineado con el indicador. El símbolo de comprobación de flujo no administra la dosis que le indicó su proveedor de atención médica.
 - Para seleccionar la dosis que le indicó su proveedor de atención médica, siga hasta el paso G debajo de "Uso de rutina".

Paso D. Preparar la pluma

- Sostenga la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
- Golpetee el cartucho con un dedo varias veces para que las burbujas suban a la parte superior del cartucho.
- Mantenga la aguja apuntando hacia arriba y oprima el botón de inyección hasta que la marca de 0 mg quede alineada con el indicador. Repita los pasos C y D, hasta 6 veces, hasta que salga una gota de Victoza® de la punta de la aguja.

Si aún así no sale una gota de Victoza®, use una pluma nueva y llame a Novo Nordisk al 1-877-484-2869.



Continúe hasta el paso G debajo de "Uso de rutina". →

Uso de rutina

Paso E. Revisar la pluma

- Saque la pluma de Victoza® de donde esté guardada.
- Antes de usarla, lávese las manos con agua y jabón.
- Examine la etiqueta de la pluma antes de usarla para asegurarse de que sea su pluma de Victoza®.
- Quite la tapa de la pluma.
- Examine el contenido del cartucho de Victoza®. El líquido debe ser transparente, incoloro y no debe contener partículas. De lo contrario, no lo use.
- Limpie el tapón de goma con un paño con alcohol.

Paso F. Colocar la aguja

- Quite la aleta protectora de la tapa exterior de la aguja.
- Inserte la tapa exterior de la aguja que contiene la aguja en la pluma, y luego enrosque la aguja hasta que quede firme.
- Retire la tapa exterior de la aguja. No la deseche.
- Retire la tapa interior de la aguja y deséchela. Es posible que salga una pequeña gota de líquido. Es normal.

Paso G. Seleccionar la dosis

- La pluma de Victoza® permite administrar una dosis de 0.6 mg (dosis inicial), 1.2 mg o 1.8 mg. Asegúrese de saber qué dosis de Victoza® le recetaron.
- Gire el selector de dosis hasta que la dosis que necesita esté alineada con el indicador (0.6 mg, 1.2 mg o 1.8 mg).
- Oírán un "clic" cada vez que gire el selector de dosis. **No seleccione la dosis contando el número de clics que oye.**
- Si selecciona una dosis equivocada, cámbiela girando el selector de dosis hacia atrás o hacia adelante hasta que la dosis correcta quede alineada con el indicador. Tenga cuidado de no presionar el botón de inyección al girar el selector de dosis. De lo contrario, podría salir Victoza®.

Paso H. Inyectar la dosis

- Inserte la aguja en la piel del estómago, un muslo o la parte superior de un brazo. Emplee la técnica de inyección que le haya enseñado su proveedor de atención médica. **No inyecte Victoza® en una vena o un músculo.**
- Para inyectar, oprima el centro del botón de inyección hasta que la marca de 0 mg quede alineada con el indicador.
- Tenga cuidado de no tocar el visor de dosis con los otros dedos. Podría bloquear la inyección.
- Mantenga oprimido el botón de inyección mientras deja la aguja insertada en la piel durante 6 segundos completos a fin de inyectar la dosis completa. Mantenga el pulgar sobre el botón de inyección hasta que retire la aguja de la piel.
- Cambie (rote) los lugares donde se inyecta cada dosis dentro de la zona que haya elegido. **No use el mismo lugar de inyección para cada inyección.**

Paso I. Retirar la aguja

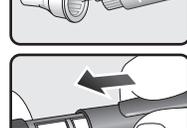
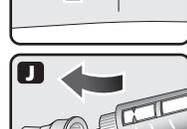
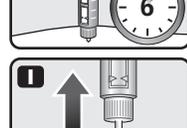
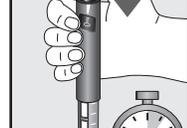
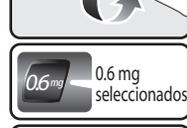
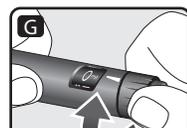
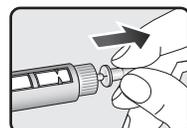
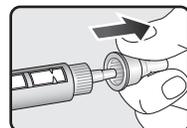
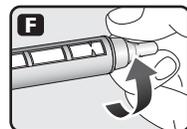
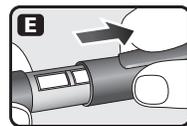
- Es posible que salga una gota de Victoza® de la punta de la aguja. Eso es normal y no afecta la dosis que acaba de aplicar. Si sale sangre después de retirar la aguja de la piel, aplique una leve presión, **pero no frote la zona.**

Paso J. Extraer y desechar la aguja

- Coloque con cuidado la tapa exterior de la aguja sobre la aguja. Desenrosque la aguja.
- Después de cada uso de la pluma de Victoza® retire la aguja de manera segura.
- Inmediatamente después de usarlas, coloque la pluma de VICTOZA® y las agujas usadas en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA. No deseche (bote) agujas sueltas ni plumas en la basura común.
- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente que:
 - esté hecho de plástico de alta resistencia;
 - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, de modo que los objetos punzocortantes no sobresalgan;
 - se mantenga vertical y estable durante el uso;
 - sea resistente a las fugas;
 - esté debidamente etiquetado para advertir sobre la presencia de residuos peligrosos dentro del recipiente.
- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las normas de su comunidad para desechar correctamente el recipiente para objetos punzocortantes. Podría haber leyes estatales o locales que indiquen cómo desechar las agujas y jeringas usadas. No vuelva a utilizar ni comparta las agujas con otras personas. Para obtener más información sobre cómo desechar objetos punzocortantes de manera segura, y para obtener información específica sobre cómo desecharlos en el estado en que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- No deseche el recipiente para objetos punzocortantes en la basura común a menos que las normas de su comunidad lo permitan. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes.

Cómo cuidar de su pluma de Victoza®

- Después de extraer la aguja, coloque la tapa de la pluma en la pluma de Victoza® y guarde la pluma de Victoza® sin la aguja colocada.
- No intente volver a cargar su pluma de Victoza®: viene precargada y es desechable.
- No intente reparar ni desarmar la pluma.
- Guarde la pluma de Victoza® en un lugar libre de polvo, suciedad y líquidos.
- Si es necesario limpiarla, pase un paño limpio y húmedo por el exterior de la pluma.



¿Cómo debo guardar Victoza®?**Antes de usar:**

- Guarde su pluma de Victoza® nueva y sin usar en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C).
- Si Victoza® se guarda sin refrigerar (por error) antes de usarla por primera vez, debe usarse o desecharse dentro de un lapso de 30 días.
- No congele Victoza® ni use Victoza® si ha estado congelada. No guarde Victoza® junto al elemento refrigerante del refrigerador.

Pluma en uso:

- Guarde la pluma de Victoza® durante 30 días a una temperatura de entre 59 °F y 86 °F (de 15 °C a 30 °C), o en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C).
- Cuando lleve la pluma fuera de su casa, manténgala a temperatura ambiente, entre 59 °F y 86 °F (de 15 °C a 30 °C).
- Si Victoza® ha estado expuesta a temperaturas mayores de 86 °F (30 °C), debe desecharse.
- Proteja la pluma de Victoza® del calor y la luz solar.
- Mantenga la pluma de Victoza® tapada mientras no esté en uso.
- Use la pluma de Victoza® durante solo 30 días. Deseche la pluma de Victoza® al cabo de 30 días, aunque todavía quede algo de medicamento.