



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 9517

BUENOS AIRES, 2 NOV 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-009499-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VICTOZA/ LIRAGLUTIDA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 55.564.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 Y la Disposición Nº 5904/96.

Que a foja 220 a 221 y 222 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

9 5 1 7

y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada VICTOZA/ LIRAGLUTIDA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.564., propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas 130 a 146, 160 a 176 y 190 a 206 para prospectos y a fojas 148 a 158, 178 a 188 y 208 a 218 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 130 a 146 y 148 a 158 respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.564 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

P.F.

Rel



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **9 5 1 7**

conjuntamente con los prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-009499-15-4

DISPOSICIÓN N°

9 5 1 7

Rel

6

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° 5.17 a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.564 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: VICTOZA/ LIRAGLUTIDA.




Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2468/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017798-08-9

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición 6717/13	Prospectos a fojas 130 a 146, 160 a 176 y 190 a 206, desglosándose los correspondientes a fojas 130 a 146. Información para el paciente a fojas 148 a 158, 178 a 188 y 208 a 218, desglosándose los correspondientes a fojas 148 a 158.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.


R. J. 





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

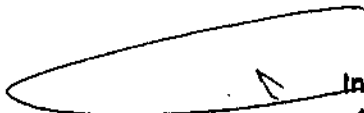
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.564 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **2 NOV 2015**

Expediente N° 1-47-0000-009499-15-4

DISPOSICION N° **9 5 1 7**

ALL


MCR


Ing-ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

9517



Proyecto de Prospecto Profesional
VICTOZA®
LIRAGLUTIDA 6 mg/ml
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

2 NOV 2015

Composición

1 ml contiene 6 mg de liraglutida (producida a partir de tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*).
Cada lapicera contiene 3 ml, equivalentes a 18 mg de liraglutida.

Excipientes: fosfato disódico dihidrato 1,42 mg, propilenglicol 14,0 mg, fenol 5,5 mg y agua para inyección c.s.p. 1 ml.

Forma Farmacéutica

Solución inyectable
Solución isotónica (pH 8,15) clara e incolora o casi incolora, para inyección subcutánea.

Acción Terapéutica:

Análogo de GLP-1 humano (Péptido similar al glucagón 1).
Código ATC: A10BX07.
Otros fármacos reductores de los niveles de glucosa en sangre, excluyendo insulinas.

Indicaciones Terapéuticas

Victoza® está indicada en el tratamiento de diabetes tipo 2 en adultos, para alcanzar el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (ver secciones Precauciones y advertencias especiales para su uso y Propiedades farmacodinámicas para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Liraglutida es un análogo del Péptido 1 similar al glucagón humano (GLP-1) con 97% de homología al GLP-1 humano que se une y activa al receptor GLP-1. El receptor GLP-1 es el blanco para GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina glucosa-dependiente desde las células beta pancreáticas. A diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida posee un perfil farmacocinético y farmacodinámico en los seres humanos, adecuado para la administración 1 vez al día. Siguiendo a la administración subcutánea, el perfil de acción prolongado está basado en tres mecanismos: autoasociación, lo cual resulta en una absorción lenta, una unión a la albúmina y una mayor resistencia a la degradación enzimática de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y la enzima endopeptidasa neutra (NEP) resultando en una prolongada vida media plasmática.

La acción de liraglutida está mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1, que conduce a un incremento en el AMP cíclico. Liraglutida estimula la secreción de la insulina de una manera glucosa-

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODEADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
Victoza® - STF Q4 2014 -
ENDS Versión 12 (28nov14) Versión local: 1.0

Dra. MARIANA ARCAÑA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MNI 13478 MNI 12767

[Handwritten signature]
[Handwritten initials MS]

[Handwritten signature]



dependiente. Simultáneamente, liraglutida disminuye la secreción de glucagon inadecuadamente incrementada, también de una manera glucosa-dependiente. Así, cuando el nivel de glucosa en sangre es alto, se estimula la secreción de la insulina y se inhibe la secreción de glucagon. Inversamente, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no deteriora la secreción de glucagon. El mecanismo de descenso de la glucosa en sangre también involucra un leve retraso en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso y la masa grasa del cuerpo a través de los mecanismos que implican disminución del apetito y menor ingesta calórica.

Efectos farmacodinámicos

Liraglutida posee una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico mediante el descenso de la glucosa tanto en ayunas como post prandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Eficacia Clínica

Se realizaron 5 estudios doble ciego, controlados y randomizados, diseñados para evaluar los efectos de Victoza® en el control glucémico (Tablas 1 - 4). El tratamiento con Victoza® produce mejoría clínica y estadísticamente significativa en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), glucosa plasmática en ayunas y glucosa post prandial comparado contra placebo.

Estos estudios incluyeron 3978 sujetos expuestos con Diabetes Tipo 2 (2501 sujetos tratados con Victoza®) 53,7% hombres y 46,3% mujeres, 797 sujetos (508 tratados con Victoza®) de ≥ 65 años y 113 sujetos (66 tratados con Victoza®) de ≥ a 75 años.

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

Control glucémico

Combinación con antidiabéticos orales

Victoza® en terapia combinada con metformina, glimepirida o metformina y rosiglitazona por 26 semanas, resultó en una reducción sustancial y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) de la HbA_{1c} en comparación con pacientes quienes recibieron placebo (Tablas 1 a 4)

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767



Combinación con metformina

Tabla 1 Victoza® en combinación con metformina (26 semanas)

Metformina adicionada a la terapia	1,8 mg liraglutida + metformina²	1,2 mg liraglutida + metformina²	placebo + metformina²	Glimepirida¹ + metformina²
N	242	240	121	242
HbA1c promedio (%)	8,4	8,3	8,4	8,4
Línea de base				
Cambio desde la línea de base	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%	42,4	35,3	10,8	36,3
Todos los pacientes Previo monoterapia con ADOs	66,3	52,8	22,5	56,0
Peso corporal promedio (Kg)				
Línea de base	88,0	88,5	91,0	89,0
Cambio desde la línea de base	-2,79	-2,58	-1,51	0,95

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

Combinación con sulfonilurea

Tabla 2 Victoza® en combinación con glimepirida (26 semanas)

Glimepirida adicionada a la terapia	1,8 mg liraglutida + Glimepirida²	1,2 mg liraglutida + Glimepirida²	Placebo + Glimepirida²	Rosiglitazona¹ + Glimepirida²
N	234	228	114	231
HbA1c promedio (%)	8,5	8,5	8,4	8,4
Línea de base				
Cambio desde la línea de base	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%	41,6	34,5	7,5	21,9
Todos los pacientes Previo Monoterapia ADOs	55,9	57,4	11,8	36,1
Peso corporal promedio (Kg)				
Línea de base	83,0	80,0	81,9	80,6
Cambio desde la línea de base	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazona 4 mg/día, ² Glimepirida 4 mg/día

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA

Dra. MARIANA AREAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

Combinación con tiazolidinediona y metformina

Tabla 3-Victoza® en combinación con metformina + rosiglitazona (26 semanas)

Metformina + rosiglitazona adicionada a la terapia	1,8 mg liraglutida + metformina ¹ + rosiglitazona ²	1,2 mg liraglutida + metformina ¹ + rosiglitazona ²	placebo + metformina ¹ + rosiglitazona ²	N/A
N	178	177	175	
HbA1c promedio (%)	8,56	8,48	8,42	
Línea de base				
Cambio desde la línea de base	-1,48	-1,48	-0,54	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%	53,7	57,5	28,1	
Todos los pacientes				
Peso corporal promedio (Kg)				
Línea de base	94,9	95,3	98,5	
Cambio desde la línea de base	-2,02	-1,02	0,60	

¹Metformina 2000 mg/día; ²Rosiglitazona 4 mg dos veces al día

Combinación con sulfonilurea y metformina

Tabla 4-Victoza® en combinación con glimepirida + metformina (26 semanas)

Metformina + Glimepirida adicionada a la terapia	1,8 mg liraglutida + metformina ² + glimepirida ³	N/A	Placebo + metformina ² + glimepirida ³	Insulina glargina ¹ + metformina ² + glimepirida ³
N	230		114	232
HbA1c promedio (%)	8,3		8,3	8,1
Línea de base				
Cambio desde la línea de base	-1,33		-0,24	-1,09
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%	53,1		15,3	45,8
Todos los pacientes				
Peso corporal promedio (Kg)				
Línea de base	85,8		85,4	85,2
Cambio desde la línea de base	-1,81		-0,42	1,62



¹ La dosis de insulina glargina fue abierta y fue aplicada de acuerdo a la siguiente guía de titulación. La titulación de la insulina glargina fue manejada por el paciente luego de ser instruido por el investigador.

Guía para la titulación de insulina glargina

Auto-medición glucosa plasmática en ayunas (FPG)	Incremento de la dosis de insulina glargina (Unidad Internacional)
≤ 5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) objetivo	Sin ajuste
> 5,5 y < 6,7 mmol/l (>100 y < 120 mg/dl)	0 - 2 ^a UI
≥ 6,7 mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 UI

^a De acuerdo a las recomendaciones individuales dadas por el investigador en la visita previa dependiendo por ejemplo de si el paciente ha experimentado hipoglucemia.

² Metformina 2000 mg/día,

³ Glimepirida 4 mg/día.

Combinación con insulina

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

En un estudio clínico de 52 semanas, la adición de insulina detemir a 1,8 mg de Victoza[®] y metformina en pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos con Victoza[®] y metformina solos, resultaron en una disminución del 0,54% la HbA_{1c} basal comparado con 0,20% en el grupo control 1,8 mg de Victoza[®] y metformina. La pérdida de peso fue sostenida. Hubo un pequeño aumento en la tasa de episodios hipoglucémicos leves (0,23 frente a 0,03 acontecimientos por paciente/año).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

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

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

Tras 26 semanas, Liraglutida en combinación con metformina, glimepirida o

MS
Dña. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dña. MARIANA ARCAYA GARBALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

95171



metformina y rosiglitazona tuvo como resultado una mayor proporción estadísticamente significativa ($p \leq 0,0001$) de pacientes que alcanzaron un $HbA_{1c} \leq 6,5 \%$ en comparación con los pacientes que recibieron estos medicamentos solamente.

Glucosa plasmática en ayunas

El tratamiento con Liraglutida sólo o en combinación con uno o dos antidiabéticos orales, resultó en una reducción de la glucosa plasmática en ayunas de 13 – 43,5 mg/dl (0,72 – 2,42 mmol/l). Esta reducción se observó dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento.

Glucosa post prandial

Liraglutida reduce la glucosa post-prandial en 31-49 mg/dl (1,68 – 2,71 mmol/l) a lo largo de las 3 comidas diarias.

Funcionamiento de las células beta:

Estudios clínicos con Liraglutida indican mejora del funcionamiento de las células beta en mediciones tales como el modelo hemostático de evaluación de la función de la célula beta (HOMA-B) y la relación pro insulina a insulina. Luego de 52 semanas de tratamiento con Victoza® fue demostrada una mejora de la primera y segunda fase de la secreción de insulina en un subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 (N=29).

Peso corporal

Liraglutida en combinación con metformina, metformina y glimepirida o metformina y rosiglitazona fue asociado con una reducción sustancial de peso durante la duración de los estudios en un rango desde 1,0 Kg a 2,8 Kg. Se observó una mayor reducción de peso con el incremento del índice de masa corporal (IMC) en la línea de base.

Evaluación cardiovascular

Presión sanguínea

A lo largo de la duración de los estudios, liraglutida descendió la presión sanguínea sistólica en un promedio de entre 2,3 a 6,7 mmHg desde la línea de base y comparado al comparador activo el descenso fue 1,9 a 4,5 mmHg.

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

Inmunogenicidad

Consistentemente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de productos medicinales que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-liraglutida luego del tratamiento con Victoza®. En

MARIA MARTA ABDALA
APC DEBADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
M-15478 de 17
MIN. 12767



promedio, 8,6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con la eficacia reducida de Victoza®.

Otros ensayos clínicos

En un estudio comparando la eficacia y seguridad de Victoza® 1,8 mg y exenatida 10 µg dos veces por día en pacientes controlados inadecuadamente con terapias con metformina y/o sulfonilureas, el tratamiento con Victoza® fue superior a exenatida en reducir HbA_{1c} luego de 26 semanas (-1,12% vs -0,79%, $p < 0,0001$). Significativamente más pacientes alcanzaron HbA_{1c} por debajo de 7% con Victoza® comparado con exenatida (54,2% vs 43,4%, $p = 0,0015$). Ambos tratamientos resultaron en una pérdida de peso corporal promedio de aproximadamente 3 kg. La proporción de pacientes que reportaron náuseas fue menor con Victoza® que con exenatida. La menor tasa de hipoglucemias en el grupo de Victoza® fue significativamente menor comparado con el grupo de exenatida (1932 versus 2600 eventos por sujeto anual, $p = 0,01$). El cambio de pacientes de exenatida a Victoza® después de 26 semanas de tratamiento resultó en una reducción adicional en HbA_{1c} (-0,32%, $p < 0,0001$) en la semana 40, generando también otro 13 % de pacientes por debajo de HbA_{1c} del 7%.

En un estudio comparando la eficacia y seguridad de Victoza® (1,2 mg y 1,8 mg) y sitagliptina (un inhibidor DDP-4, 100 mg) en pacientes controlados inadecuadamente con terapia con metformina, Victoza® en ambas dosis fue superior al tratamiento con sitagliptina en reducir HbA_{1c} luego de 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, $p < 0,0001$). Significativamente más pacientes alcanzaron HbA_{1c} por debajo de 7% con Victoza® comparado con sitagliptina (43,7% y 56,0% vs 22,0%, $p < 0,0001$). Pacientes tratados con Victoza® tuvieron una disminución significativa en el peso corporal comparado a los pacientes tratados con sitagliptina (-2,9 kg y -3,4 kg vs -1,0 kg, $p < 0,0001$). Gran proporción de pacientes tratados con Victoza® experimentaron náuseas vs personas tratados con sitagliptina. Sin embargo fue demostrado que las náuseas son transitorias. La menor tasa de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre Victoza® y el tratamiento con sitagliptina (0,178 y 0,161 vs 0,106 episodios por sujeto anual). Las reducciones en la HbA_{1c} y la superioridad vs sitagliptina se observó luego de la semana 26 de tratamiento con Victoza® (1,2 mg y 1,8 mg) fueron mantenidos después de 52 semanas de tratamiento (-1,29% y -1,51% vs -0,88%, $p < 0,0001$). El cambio de pacientes de sitagliptina a Victoza® después de 52 semanas de tratamiento resultó en una reducción en HbA_{1c} adicional y estadísticamente significativa (0,24% y 0,45%, 95% IC: 0,41 a 0,07 y -0,67 a 0,23) en la semana 78, aunque un grupo control formal no fue disponible.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de liraglutida que sigue a la administración subcutánea es lenta alcanzando la máxima concentración post dosis entre las 8-12 horas. La concentración máxima de liraglutida estimada fue de 9,4 nmol/l para una única dosis subcutánea de liraglutida de 0,6 mg. A la concentración de 1,8 mg de liraglutida, la concentración promedio de liraglutida en estado estacionario (AUC_{t/24}) alcanzó aproximadamente 34 nmol/l. La exposición a liraglutida se incrementó proporcionalmente con la dosis. El coeficiente de variación intra-individual del área bajo la curva (AUC) para liraglutida fue del 11% luego de la administración de una dosis única.

La biodisponibilidad absoluta de liraglutida que sigue a la administración subcutánea es aproximadamente del 55%.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APOCEPACA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Victoza® - STF Q4 2014 -
ENDS Versión 12 (28nov14) Versión local: 1.0

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 25478, MN: 22767
7 de 17



Distribución

El volumen de distribución aparente luego de la administración subcutánea es de 11 -17 litros. El volumen de distribución promedio luego de la administración intravenosa de liraglutida es 0,07 l/kg. Liraglutida está extensivamente ligada a las proteínas plasmáticas (>98%).

Metabolismo

Durante las 24 horas siguientes a la administración de una única dosis de liraglutida [³H] radiomarcada a sujetos sanos, el mayor componente en plasma fue liraglutida intacto. Dos metabolitos menores fueron detectados en plasma (< 9% y < 5% del total de plasma expuesto a radioactividad). Liraglutida es metabolizado de forma similar a proteínas grandes sin un órgano específico como mayor vía de eliminación.

Eliminación

Tras la dosis de liraglutida- [³H], no fue detectada liraglutida intacta en orina o heces. Sólo una parte menor de lo administrado radiactivamente fue excretado como metabolitos relacionados con liraglutida en orina o heces (6% y 5%, respectivamente). La orina y heces radiactivas fueron principalmente excretadas durante los primeros 6-8 días, y corresponden a los tres metabolitos menores, respectivamente.

El clearance medio seguido a la administración subcutánea de una dosis única de liraglutida es aproximadamente 1,2 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Ancianos: La edad no tuvo efectos clínicos relevantes sobre la farmacocinética de liraglutida basado en los resultados de estudio de farmacocinética en sujetos sanos y el análisis farmacocinético de los datos de la población de pacientes (18 a 80 años).

Género: El género no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de liraglutida basado en los datos de los resultados de los análisis farmacocinéticos en poblaciones de pacientes de sexo femenino y masculino y en un estudio farmacocinético en sujetos sanos.

Raza: La raza no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de liraglutida basado en los resultados de los análisis farmacocinéticos de poblaciones los cuales incluyen sujetos de grupos étnicos blancos, negros, asiáticos e hispanos.

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

Deterioro hepático: La farmacocinética de liraglutida fue evaluada en sujetos con diversos grados de deterioro hepático en un estudio de dosis única. La exposición a liraglutida se redujo en 13-23% en sujetos con deterioro de la función hepática media a moderada comparado con sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en sujetos con deterioro hepático severo (Child Pugh score >9).

Deterioro renal: La exposición a liraglutida fue reducida en sujetos con deterioro renal comparado con individuos con función renal normal. La exposición a

MB

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

ORIGINAL

9 5 1 7



liraglutida descendió a 33%, 14%, 27% y 28% respectivamente, en sujetos con media (Clearance de creatinina CrCl 50-80 ml/min), moderada (Clearance de creatinina CrCl 30-50 ml/min), y severa (Clearance de creatinina CrCl <30 ml/min) deterioro renal y en el estadio final de la enfermedad renal que requiere de diálisis.

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

Datos de seguridad preclínica

Los datos No-clínicos no revelan peligro especial para los seres humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad o genotoxicidad.

Se han observado tumores no letales en células C de tiroides en ratas y ratones en estudios de carcinogenicidad de 2 años. En ratas, no se observó un "nivel de efecto adverso no observado (NOAEL)". Estos tumores no se observaron en estudios en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores son causados por un mecanismo mediado por receptor GLP-1 específico no-genotóxico, por el cual los roedores son particularmente sensibles. La relevancia en humanos sería baja pero no puede ser completamente descartada. No fueron encontrados otros tumores relacionados al tratamiento.

Estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos con respecto a la fertilidad, pero a dosis más altas se produjo un ligero aumento de las muertes embrionarias tempranas. La dosificación con Victoza® durante la etapa media de la gestación causó una reducción en el peso materno y el crecimiento fetal con efectos equívocos en costillas en ratas y variación esquelética en conejos. El crecimiento neonatal fue reducido en ratas durante la exposición al Victoza® y persistió en el período posterior al destete en el grupo de dosis altas. Se desconoce si estos efectos están relacionados a efectos directos de GLP-1 o a una disminución en la producción de leche materna por una ingesta calórica reducida.

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

Posología y forma de administración

Posología

Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial de liraglutida es de 0,6 mg al día. Luego de al menos una semana, la dosis debería ser incrementada a 1,2 mg. Algunos pacientes pueden verse beneficiados por un incremento de dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y basado en la respuesta clínica y luego de al menos una semana, la dosis puede ser incrementada a 1,8 mg para mejorar el control glucémico. No se recomiendan dosis diarias mayores de 1,8 mg.

Victoza® puede ser adicionado a una terapia de metformina existente o a una terapia combinada de metformina y tiazolidindiona o una insulina basal. La dosis actual de metformina y tiazolidindiona puede ser continuada sin cambios.

Victoza® puede ser adicionada a una sulfonilurea existente o a una terapia combinada con metformina y sulfonilurea o una insulina basal. Cuando se añade Victoza® a una sulfonilurea existente o a una terapia combinada con metformina y sulfonilurea o una insulina basal deberá considerarse bajar la dosis de

Victoza® - STF Q4 2014 -
ENDS Versión 12 (28 nov 2014)

Versión local: 1.0

Dr. MARIA MARTA ABDALA
MODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

NB



sulfonilurea o insulina basal para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Precauciones y advertencias especiales para su uso).

El auto-monitoreo de glucosa en sangre no es necesario para el ajuste de la dosis de Victoza®. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento con Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, el auto-monitoreo glucémico puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o la insulina basal.

Grupos especiales de pacientes

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis acorde a la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de mayores de 75 años es limitada (ver propiedades farmacocinéticas)

Pacientes con deterioro (insuficiencia) renal: Para pacientes con deterioro (insuficiencia) renal leve o moderada (clearance de creatinina 60-90 ml/min y 30-59 ml/min respectivamente) no se requiere ajuste de la dosis. No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min). Actualmente no se puede recomendar el uso de Victoza® en pacientes con deterioro renal severo, incluyendo pacientes con deterioro renal en etapa terminal (ver propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con deterioro (insuficiencia) hepático: La experiencia terapéutica en pacientes con cualquier grado de deterioro (insuficiencia) hepático es demasiado limitada como para recomendar el uso en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo. (Ver propiedades farmacocinéticas)

Población Pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victoza® en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Forma de Administración

Victoza® no debe administrarse en forma intravenosa o intramuscular.

Victoza® se administra en cualquier momento una vez al día, independiente de las comidas, y puede ser inyectado de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o el antebrazo. Los sitios de inyección y horarios pueden ser cambiados sin ajustar la dosis. Sin embargo es preferible que Victoza® se inyecte a la misma hora cuando se haya elegido un horario conveniente. Para más instrucciones de uso (ver precauciones especiales para su uso).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a liraglutida o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias especiales para su uso

Victoza® no debe ser usada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina.

Existe experiencia limitada en pacientes con falla cardíaca congestiva de clase I-II según la Asociación Cardíaca de New York (NYHA) y, por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución. No hay experiencia en pacientes con falla cardíaca congestiva de clase III-IV (NYHA) y, por lo tanto, liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

M
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APOCERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA
Versión local: 1.0
Victoza® - STF Q4 2014 -
ENDS Versión 12 (28nov14)

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
10 de 17
IMP: 15478 MN-12767



Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. El uso de Victoza® no se recomienda en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias que incluyen náuseas, vómitos y diarreas.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de pancreatitis aguda. Hubo pocos eventos de pancreatitis aguda reportados. Los pacientes deben ser informados de las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, Victoza® debe ser discontinuado, y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis aguda. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos han sido reportados eventos adversos tiroideos, incluyendo incremento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasma tiroideo, en particular en pacientes con alteraciones tiroideas pre-existentes y, por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución.

Deshidratación

Han sido reportados signos y síntomas de deshidratación, incluyendo disfunción renal y falla renal aguda, en pacientes tratados con Victoza®. Se debe advertir a los pacientes tratados con Victoza® de que existe riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Hipoglucemia

Pacientes que reciben Victoza® en combinación con sulfonilurea o una insulina basal pueden tener un incremento del riesgo de hipoglucemia (Ver efectos adversos). El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina basal.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

El leve retraso en el vaciamiento gástrico causado por liraglutida puede influenciar la absorción de productos medicinales administrados oralmente en forma concomitante. Estudios de interacción no mostraron retrasos en la absorción clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de productos medicinales administrados por vía oral en forma concomitante.

Paracetamol

Liraglutida no cambió la exposición general a paracetamol luego de la administración de una dosis única de 1000 mg. El C_{max} de paracetamol descendió en 31% y el t_{max} medio se retrasó hasta 15 minutos. No se requirió ajuste de la dosis con el uso concomitante con paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no cambió la exposición general a atorvastatina en un grado clínicamente relevante, luego de la administración de una dosis única de



atorvastatina 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. El C_{max} de atorvastatina descendió a 38% y el t_{max} se retrasó de 1 hora a 3 horas con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no cambió la exposición general a griseofulvina luego de la administración de una dosis única de griseofulvina 500 mg. El C_{max} de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el t_{max} medio no cambió. No se requiere ajuste de la dosis de griseofulvina y otros compuestos con baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

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

Lisinopril

La administración de dosis única de lisinopril 20 mg con liraglutida mostró reducción del área bajo la curva (AUC) de lisinopril en 15%; el C_{max} descendió un 27%. El t_{max} medio de lisinopril fue retrasado de 6 horas a 8 horas con liraglutida; Basado en los resultados obtenidos no se requieren ajustes de las dosis de lisinopril.

Anticonceptivos orales

Liraglutida redujo el C_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel en 12% y 13% respectivamente. Luego de la administración de una única dosis de un producto anticonceptivo oral. La t_{max} fue 1,5 horas más tarde con liraglutida para los dos compuestos. No hubo efectos clínicamente relevantes en la exposición general de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto, el efecto anticonceptivo demuestra no ser afectado con la administración concomitante con liraglutida.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. A partir del inicio del tratamiento con Victoza® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados cumarínicos se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (relación normalizada internacional)

Insulina

No se observaron interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir cuando se administró una dosis simple de insulina detemir de 0,5 U/Kg con 1, 8 mg de liraglutida en pacientes en estado estable con diabetes tipo 2.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se cuenta con información suficiente acerca del uso de Victoza® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Victoza® no debería ser utilizado durante el embarazo, por lo que se recomienda el uso de insulina. Si una paciente planea un embarazo, o el embarazo ocurre, el tratamiento con Victoza® debe ser discontinuado.

9 5 1 7



Lactancia

Se desconoce si Victoza® se excreta a través de la leche materna. Estudios en animales han mostrado que la transferencia a la leche, de Victoza® y metabolitos con cercana relación estructural, es baja. Estudios no clínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección Datos de Seguridad Pre-clínica). Por falta de experiencia, Victoza® no debe ser administrado en el período de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Victoza® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones mientras conducen o manejan máquinas para evitar el riesgo de hipoglucemia, en particular cuando Victoza® se utiliza en combinación con sulfonilurea o una insulina basal.

Efectos adversos

En 5 estudios clínicos a largo plazo, alrededor de 2500 pacientes recibieron tratamiento con Victoza® sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina + rosiglitazona.

Las reacciones adversas más frecuentes reportados en los estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales: náuseas y diarreas fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, constipación, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al comienzo del tratamiento con Victoza®, pueden ocurrir más frecuentemente reacciones adversas gastrointestinales. Estas reacciones usualmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia mayor se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos de fase 3 controlados a largo plazo y en notificaciones espontáneas (post-comercialización). Las frecuencias para relacionar reportes espontáneos (post-marketing) han sido calculados basados en su incidencia en estudios clínicos de fase III.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

MB

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APCDEFAC
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ABCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MF: 15478 MN: 12767



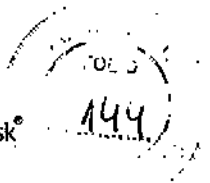
Tabla 5 Reacciones adversas identificadas en estudios controlados de Fase III a largo plazo y reportes espontáneos (post-marketing)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raro	Muy raro
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis Bronquitis			
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo			
Trastornos cardíacos		Aumento de la frecuencia cardíaca			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Constipación Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas		Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito		
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Fallo renal agudo		
Trastornos generales y alternaciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un ensayo clínico con liraglutida en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemia notificada con liraglutida resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo (glimpirida). Las reacciones

9597



adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, infecciones e infestaciones.

Hipoglucemia

La mayor parte de los episodios de hipoglucemia confirmados en estudios clínicos fueron menores. No se observaron hipoglucemias mayores en el estudio con Victoza® usada como monoterapia. Hipoglucemia mayor puede ocurrir con poca frecuencia y ha sido primariamente observada cuando Victoza® se combina con sulfonilurea (0,02 eventos/sujeto/año). Muy pocos episodios (0,001 evento/sujeto/año) fueron observados con la administración de Victoza® en combinación con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea. El riesgo de hipoglucemia es bajo con el uso combinado de insulina basal y liraglutida (1,0 acontecimientos por paciente/año, ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Reacciones adversas gastrointestinales

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

Los pacientes de más de 70 años pueden evidenciar más efectos gastrointestinales cuando se tratan con Liraglutida.

Los pacientes con trastornos renales leves o moderados (clearance de creatinina 60-90 ml/min y 30-59 ml/min respectivamente) pueden evidenciar más efectos gastrointestinales cuando se tratan con Victoza®.

Discontinuación de la terapia

La incidencia de discontinuación de la terapia debida a reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con Liraglutida y 3,4% en pacientes tratados con el comparador, en estudios clínicos controlados de largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación del tratamiento en los pacientes fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

Reacciones en el lugar de inyección

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

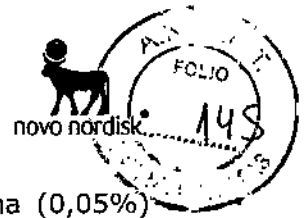
Pancreatitis

Pocos casos (<0,2%) de pancreatitis aguda han sido reportados durante estudios clínicos a largo plazo con Victoza®. Pancreatitis también fue reportada durante su uso comercial.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas que han sido reportadas durante el uso comercial de Victoza® incluyen urticaria, rash y prurito.

Pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, edema, han sido reportados durante el uso



comercial de Victoza®. Se han notificado pocos casos de angioedema (0,05%) durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con Victoza®.

Sobredosis

Durante los estudios clínicos y el uso comercial se han reportado sobredosis de más de 40 veces la dosis recomendada de mantenimiento (72 mg). Efectos de la sobredosis incluyeron náuseas severas y vómitos. No fue reportada hipoglucemia severa. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. En el caso de sobredosis, debería iniciarse un tratamiento de soporte apropiado de acuerdo a los síntomas y los signos clínicos del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: 011 4654-6648/4658-7777.

Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a Victoza® pueden provocar su degradación. En ausencia de estudios de compatibilidad, Victoza® no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Vida útil

Luego del primer uso: 1 mes

Precaución especial de almacenamiento

Conservar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar lejos del congelador.

Luego del primer uso: Almacenar por debajo de 30°C o en heladera (2°C a 8°C). No congelar.
Con el fin de protegerlo de la luz, mantener el capuchón de la lapicera colocado.

Presentación

Cartuchos (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutil) y un tapón (Bromobutil/polisopreno) contenido en una lapicera pre-llenada multidosis desechable hecha de poliolefina y poliacetil.
Cada lapicera contiene 3 ml de solución, que administran 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg.
El envase contiene 1, 2 o 3 lapiceras prellenadas. Quizás no todos los envases se comercialicen.
Las agujas no están incluidas.

Precaución especial para la administración y otros manejos

Victoza® no debería ser usado si la solución no aparece clara e incolora o casi incolora.
Victoza® no debería ser usado si se ha congelado.
Victoza® puede ser administrada con agujas de una longitud de hasta 8 mm y tan delgadas como 32G. Las lapiceras prellenadas están diseñadas para ser usadas con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist®.
Las agujas no están incluidas en este envase.
Los pacientes deberían ser instruidos para descartar las agujas de acuerdo a los requerimientos locales luego de cada inyección y almacenar las lapiceras de Victoza® sin la aguja colocada. Esto previene la contaminación, infecciones y pérdidas por goteo. Esto también asegura que la dosis sea la correcta.

ORIGINAL

9 5 1 7



Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N°.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.564

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Mariana Arcaya Garralda – Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

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

©2015

Novo Nordisk A/S

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

MB

Proyecto de Prospecto: información para el paciente
VICTOZA®
LIRAGLUTIDA 6 mg/ml
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Danesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este producto.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Victoza® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Victoza®
3. Cómo usar Victoza®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Victoza®
6. Información adicional

1. Qué es Victoza® y para qué se utiliza

Victoza® contiene el principio activo liraglutida. Ayuda a su cuerpo a reducir su nivel de azúcar en sangre únicamente cuando este nivel de azúcar está demasiado elevado. Además hace más lento el paso de los alimentos por su estómago.

Victoza® se utiliza junto con otros medicamentos para la diabetes, cuando estos no son suficientes para controlar su nivel de azúcar en sangre. Estos pueden ser: Antidiabéticos orales (medicamentos como metformina, pioglitazona, sulfonilurea) y/o insulina basal, un tipo de insulina que funciona durante todo el día.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Victoza®

No use Victoza®

- Si es alérgico a liraglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en 6. Información Adicional).

Tenga especial cuidado con Victoza®

Hable con su médico, farmacéutico o enfermera:

- Antes de empezar a usar Victoza®.
- Si usted tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Este medicamento no debe utilizarse si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce nada de insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se caracteriza por un alto nivel de azúcar en sangre y un aumento del esfuerzo para respirar). No es una insulina y, por lo tanto, no se debe utilizar como un sustituto de insulina.

No hay experiencia con este medicamento en paciente con enfermedad renal severa. Si tiene una enfermedad renal severa o está en diálisis, consulte con su médico.

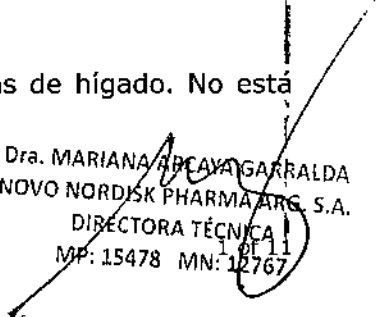
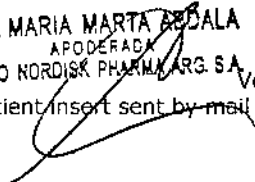
Hay poca experiencia con este medicamento en pacientes con problemas de hígado. No está recomendado si padece enfermedad de hígado.

Dra. MARIA MARTA BODALA
APODERADA

Victoza® - STF Q4 2014 - NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. Versión local: 1.0
ENDS Vs 12 (28Nov14) - Patient insert sent by mail MQHO

Dra. MARIANA ARCAVALO GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

MB





Hay poca o ninguna experiencia con este medicamento en pacientes con insuficiencia cardiaca. No está recomendado si padece insuficiencia cardiaca severa.

No se recomienda este medicamento si tiene un problema grave de estómago o de intestino que produce un retraso del vaciado del estómago (llamado gastroparesia), o enfermedad inflamatoria intestinal.

Si presenta síntomas de pancreatitis aguda, como dolor de estómago intenso y continuo, debe consultar a su médico inmediatamente (ver sección 4. Posibles efectos adversos).

Si padece enfermedad de tiroides, incluyendo nódulos tiroideos y aumento de tamaño de la glándula tiroides, consulte a su médico.

En algunos casos, cuando se inicia un tratamiento con Victoza®, se puede experimentar una deshidratación (pérdida de líquidos), por ejemplo, en caso de sufrir vómitos, náuseas y diarrea. Es importante evitar la deshidratación bebiendo mucho líquido. Hable con su médico si tiene alguna duda.

Niños y adolescentes

Victoza® no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Victoza®

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los obtenidos sin receta médica.

En particular, informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está utilizando medicamentos para la diabetes que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- Sulfonilurea (como glimepirida o glibenclamida) y/o insulina basal. Puede sufrir hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre bajo) cuando utilice Victoza® junto con una sulfonilurea y/o insulina basal. Cuando empiece a utilizar estos medicamentos juntos por primera vez, su médico puede indicarle que reduzca la dosis de sulfonilurea. Para consultar los síntomas de aviso de una hipoglucemia, ver sección 4. Posible Efectos Adversos. Si también está tomando una sulfonilurea (como glimepirida o glibenclamida) y/o insulina basal, su médico puede solicitarle un análisis de sus niveles de azúcar en sangre. Esto ayudará a su médico a decidir si es necesario cambiar la dosis de sulfonilurea y/o insulina basal.

- Warfarina u otros medicamentos anticoagulantes. Pueden ser necesarios análisis de sangre más frecuentes para determinar la capacidad de coagulación de su sangre.

Uso de Victoza® con las comidas

Se puede utilizar Victoza® independientemente de las comidas.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si planea estarlo. Victoza® no debe utilizarse durante el embarazo. Se desconoce si Victoza® podría dañar al feto.

Se desconoce si Victoza® pasa a la leche materna. No utilice Victoza® durante el periodo de lactancia.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

El bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) puede reducir su capacidad de concentración. Evite conducir o manejar maquinaria si experimenta síntomas de hipoglucemia. Ver sección 4.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA

Victoza® - STF Q4 2014 - NOVO NORDISK PHARMA ARG. Versión local: 1.0
ENDS Vs 12 (28Nov14) - Patient insert sent by mail-MQHO

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

MB



Posibles Efectos Adversos, para síntomas de aviso de una hipoglucemia. Consulte a su médico para más información.

3. Cómo usar Victoza®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico, enfermero o farmacéutico si tiene dudas.

- La dosis inicial es **0,6 mg** una vez al día, durante al menos una semana.
 - Su médico le indicará cuándo aumentar esa dosis a **1,2 mg** una vez al día.
 - Su médico puede indicarle que siga aumentando la dosis a **1,8 mg** una vez al día, si su glucosa en sangre no se controla adecuadamente con una dosis de 1,2 mg.
- No cambie la dosis a menos que su médico se lo indique.

Victoza® se administra como una inyección bajo la piel (subcutánea). No la inyecte en una vena o músculo. Las mejores zonas para la inyección son la parte frontal del muslo, la zona del abdomen o la parte superior del brazo.

Puede administrarse la inyección en cualquier momento del día, con independencia de las comidas. Es preferible que Victoza® se inyecte a la misma hora cuando se haya elegido un horario conveniente.

Antes de utilizar la lapicera por primera vez, su médico o enfermero le mostrarán cómo utilizarla.

En la otra cara de este prospecto encontrará instrucciones detalladas sobre su uso.

Si usa más Victoza® del que debiera

Si usa más Victoza® del que debiera, consulte con su médico inmediatamente. Puede que necesite tratamiento médico. Puede que experimente náuseas o vómitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó usar Victoza®

Si olvida una dosis, use Victoza® tan pronto como se acuerde.

Sin embargo, si han pasado más de 12 horas desde que debería haber usado Victoza®, sátese la dosis olvidada. Adminístrese la siguiente dosis, al día siguiente, como de costumbre.

No use una dosis doble o aumente la dosis del día siguiente para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Victoza®

No interrumpa el tratamiento con Victoza® sin consultar con su médico. Si lo interrumpe, puede que aumenten sus niveles de azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las frecuencias de ocurrencia de los efectos adversos se definen de la siguiente manera:

- Muy Frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.
- Frecuentes: pueden afectar 1 de cada 10 pacientes en 100.
- Poco frecuentes: pueden afectar 1 de cada 10 pacientes en 1000.
- Raro: pueden afectar a 1 en 10 pacientes en 10000.
- Muy raro: pueden afectar a menos de 1 paciente en 10000.
- Desconocida: No es posible determinar la frecuencia con los datos disponibles.

Dra. MARIA MARTA ABDALA

ABDALA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

DIRECTORA TÉCNICA

MP: 15478 3081 12767



Efectos adversos muy frecuentes

- Náuseas. Este efecto desaparece normalmente con el tiempo.
- Diarrea. Este efecto desaparece normalmente con el tiempo.

Efectos adversos frecuentes

• Hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre bajo). Los síntomas de aviso de una hipoglucemia pueden aparecer repentinamente e incluir: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, palpitaciones, náuseas, apetito excesivo, trastornos visuales, somnolencia, sensación de debilidad, nerviosismo, ansiedad, confusión, dificultad de concentración y temblores. Su médico le indicará cómo tratar el bajo nivel de azúcar en sangre y qué tiene que hacer en el caso de que observe estos síntomas de aviso. Esto es más probable que suceda si también utiliza una sulfonilurea o insulina basal. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis de estos medicamentos.

- Anorexia
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Indigestión
- Estómago inflamado (gastritis). Los síntomas incluyen dolor de estómago, náuseas y vómitos.
- Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE). Los síntomas incluyen pirosis.
- Vientre (abdomen) hinchado o dolor abdominal
- Malestar abdominal
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia)
- Eructos
- Infección vírica del estómago
- Bronquitis
- Infección de las vías respiratorias altas
- Reacciones en el lugar de la inyección (moretones, dolor, irritación, picor y sarpullido)
- Reacciones alérgicas tales como prurito (picor)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Resfriado común
- Mareos
- Fatiga
- Fiebre
- Dolor de muelas

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacciones alérgicas tales como prurito (picor) y urticaria (un tipo de rash cutáneo)
- Malestar (no sentirse bien)
- Deshidratación, a veces con un descenso de la función renal.

Efectos adversos raros

- Una reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) con síntomas adicionales tales como problemas respiratorios, hinchazón de la garganta y de la cara, palpitaciones, etc. Si nota alguno de estos síntomas, busque ayuda médica inmediatamente y consulte a su médico tan pronto como sea posible.
- Angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua etc.)

Efectos adversos muy raros

- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Pancreatitis puede ser una condición médica seria y potencialmente letal. Deje de usar Victoza® y contacte con su médico inmediatamente si usted nota alguno de los siguientes efectos adversos graves: dolor intenso y persistente en el

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA



abdomen (zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos, ya que podría ser un signo de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

Si cualquiera de estos efectos adversos se agrava o si usted nota efectos adversos aún si no están mencionados en este prospecto, por favor informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

5. Conservación de Victoza®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el estuche luego de "Vence". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Antes de usar:

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener alejado del congelador.

Durante el uso:

Puede conservar la lapicera durante un mes si se almacena por debajo de 30°C o en heladera (entre 2°C y 8°C), alejado del congelador. No congelar.

Cuando no se utilice, conservar la lapicera con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente e incolora o casi incolora.

6. Información adicional

Composición de Victoza®

- El principio activo es liraglutida. 1 ml de solución inyectable contiene 6 mg de liraglutida. Una lapicera prellenada contiene 18 mg de liraglutida.

- Los demás componentes son fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Victoza® se suministra como una solución inyectable transparente e incolora o casi incolora en una lapicera prellenada. Cada lapicera contiene 3 ml de solución, pudiendo suministrar 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg.

Victoza® está disponible en envases de 1, 2, y 3 lapiceras prellenadas. Puede que solamente algunas presentaciones estén comercializadas.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55564

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRETORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

9 5 1 7



Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Mariana Arcaya Garralda – Farmacéutica y Bioquímica.

Servicio de Atención al Cliente:

Tel: 0800-345-NOVO (6686)

atencioncli@novonordisk.com

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

©2015

Novo Nordisk A/S

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

9 5 1 7

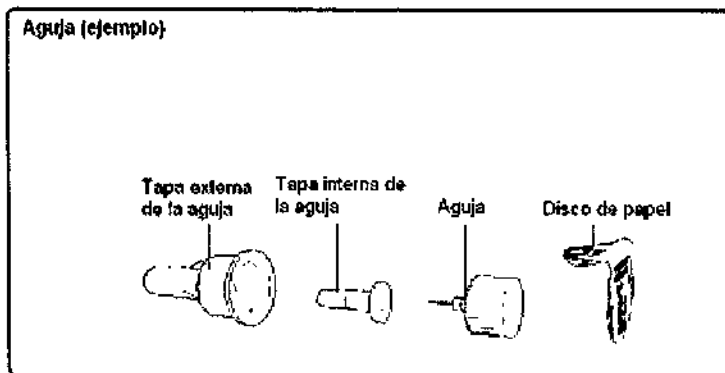
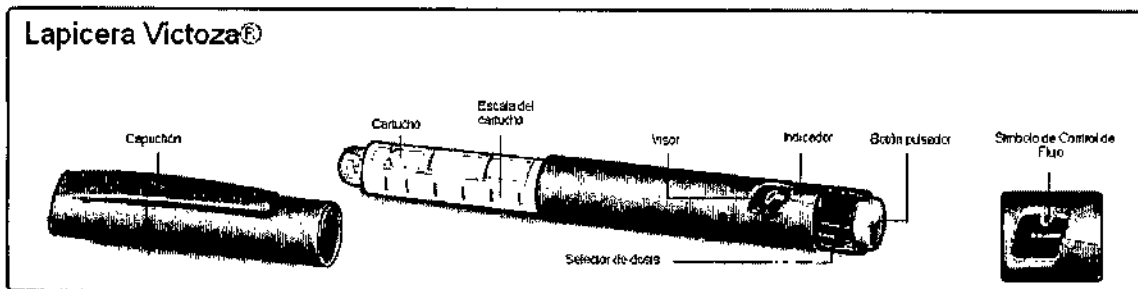


Instrucciones de uso de la lapicera Victoza®.

Por favor lea estas instrucciones atentamente antes de usar su lapicera.

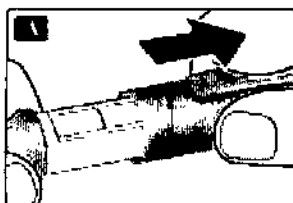
Su lapicera contiene 18 mg de liraglutida. Usted puede seleccionar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg y 1,8 mg.

La lapicera está diseñada para ser usada con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm y tan delgadas como las 32G (0.25/0.23 mm).

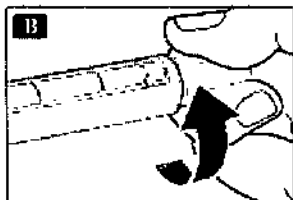


Preparación de su lapicera

A Compruebe el nombre y el color de la etiqueta de su lapicera para asegurarse de que contiene liraglutida. El uso de un medicamento incorrecto podría producirle graves daños. Retire el capuchón.



B Retire el disco de papel de una aguja nueva desechable. Enrosque la aguja recta y firmemente en su lapicera.



Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Dra. MARIANA ALCAYA GARBALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

C Retire la tapa externa de la aguja y guárdela para más tarde.



D Retire la tapa interna de la aguja y deséchela.



Δ Siempre use una nueva aguja con cada inyección. Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de liraglutida, que las agujas se atasquen y las dosificaciones inexactas.

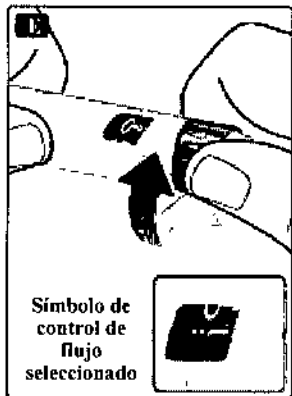
Δ Tenga cuidado de no doblar ni dañar la aguja.

Δ Para reducir el riesgo de pinchazos no deseados, nunca coloque la tapa interna de la aguja nuevamente en la aguja.

Con cada lapicera nueva, verifique el flujo

Siempre realice la siguiente verificación antes de inyectarse con una nueva lapicera. Si su lapicera ya está en uso, vaya a la sección "Selección de la dosis", paso H.

E Gire el selector de dosis hasta que el símbolo de control de flujo se aliñe con el indicador de dosis.



F Mantenga la lapicera con la aguja hacia arriba. Realice pequeños golpecitos con su dedo en el cartucho. Esto hará que las burbujas de aire se agrupen en el extremo del cartucho.



Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

9517

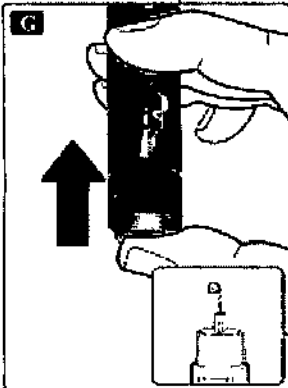


G Manteniendo la aguja hacia arriba presione el botón pulsador hasta que el indicador de dosis señale la línea de 0 mg.

Una gota de liraglutida debe aparecer en la punta de la aguja. Repita los pasos **E** a **G** hasta 4 veces si no aparece una gota de liraglutida en la punta de la aguja.

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

Si aún no aparece una gota en la punta de la aguja, la lapicera es defectuosa y debe utilizar una nueva lapicera.



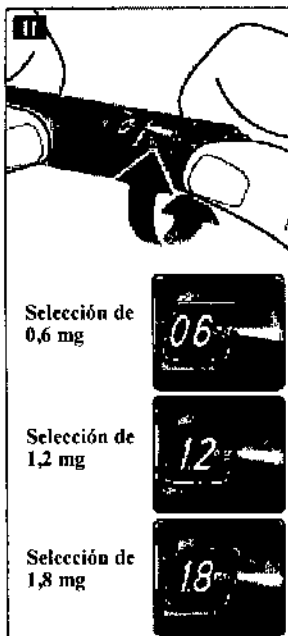
Δ Si su lapicera se ha golpeado contra una superficie dura o sospecha de mal funcionamiento, siempre coloque una nueva aguja y realice los pasos de verificación antes de inyectarse.

Selección de la dosis

Siempre verifique que el indicador de dosis se encuentre en 0 mg.

H

Gire el selector de dosis hasta que el indicador de su dosis necesaria se alíe con el indicador de dosis (0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg). Si Ud. selecciona una dosis equivocada por error, simplemente cámbiela girando el selector de dosis en un sentido o en el otro hasta que la dosis correcta se alíe con el indicador de dosis. Tenga cuidado de no presionar el botón pulsador cuando gire el selector de dosis, ya que puede perderse liraglutida.



Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MAP: 15478 MN: 12767

Si el selector de dosis se detiene antes de alcanzar la marcación de su dosis necesaria significa que no hay liraglutida suficiente para el total de una dosis. Entonces Usted puede:

Dividir su dosis en dos inyecciones:

Gire el selector de dosis hasta alcanzar la línea de 0,6 mg o 1,2 mg en el indicador de dosis. Inyecte la dosis.

Prepare una nueva lapicera e inyecte el remanente número de mg hasta completar su dosis. Solo debe dividir su dosis entre la lapicera actual y una lapicera nueva si ha recibido el entrenamiento adecuado o los consejos de su profesional sanitario. Utilice una calculadora para planificar las dosis. Si divide la dosis de forma equivocada, puede inyectarse demasiada o muy poca cantidad de liraglutida.

Inyectar la totalidad de la dosis con una nueva lapicera:

Si el selector de dosis se detiene antes alinear 0,6 mg con el indicador de dosis, prepare una nueva lapicera e inyecte la totalidad de la dosis con la nueva lapicera.

Δ El selector de dosis emite un click cuando se gira. Usted no debe usar este sonido para seleccionar la cantidad de liraglutida a inyectar.

Δ No use la escala del cartucho para medir la dosis de liraglutida a inyectar - ya que esto no es lo bastante preciso.

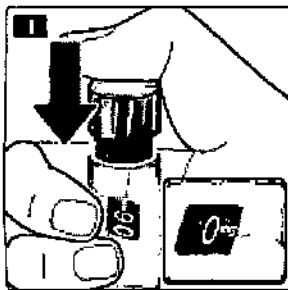
Δ No trate de seleccionar otra dosis que 0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg. Los números en el visor deben alinearse precisamente con el indicador de dosis para asegurar la administración de la dosis correcta.

Inyección de la dosis

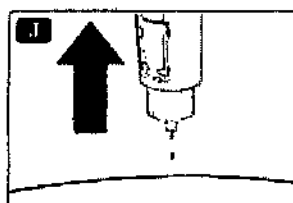
Inserte la aguja bajo su piel usando la técnica que le indicó su médico o enfermera. Entonces siga las siguientes instrucciones:

I Presione el botón pulsador para inyectar hasta que la línea de 0 mg se aliñe con el indicador. Tenga cuidado de no tocar el visor con sus otros dedos o presionar el selector de dosis cuando Usted inyecta ya que puede bloquear la inyección.

Mantenga el botón pulsador totalmente presionado y deje la aguja bajo la piel por al menos 6 segundos. Esto asegura la administración total de la dosis.



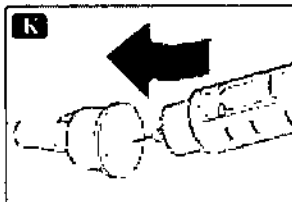
J Extraiga la aguja. Luego de esto Ud. puede observar una gota de liraglutida en la punta de la aguja. Esto es normal y no afecta la dosis que Usted acaba de aplicarse.



Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

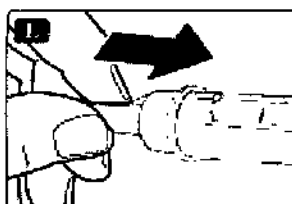
Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MIP: 15478 MM: 12767

K Guíe la punta de la aguja dentro de la tapa externa sin tocar la tapa externa de la aguja.



L Cuando la aguja está cubierta, cuidadosamente coloque la tapa externa de la aguja. Entonces desenrosque la aguja. Cuidadosamente extraiga la aguja y coloque el capuchón de la lapicera nuevamente.

Cuando la lapicera esté vacía, deséchela cuidadosamente sin aguja colocada. Por favor, deseche la lapicera y las agujas cumpliendo con los requerimientos locales.



Δ Siempre quite la aguja luego de cada inyección y almacene su lapicera sin aguja colocada.

Δ Esto previene la contaminación, infecciones o pérdidas por goteo de liraglutida. Esto también asegura que la dosis sea la correcta.

Δ Aquellas personas que cuidan al paciente *deben también ser muy cuidadosos cuando manipulan agujas* de forma de evitar pinchazos involuntarios.

- **Mantenimiento para su lapicera** No trate de reparar o abrir su lapicera.
- Mantenga su lapicera lejos del polvo, suciedad o toda clase de líquidos.
- Limpie su lapicera con un algodón embebido con un detergente suave.
- No lo lave, sumerja o lubrique, esto puede dañar su mecanismo.

Δ Información importante

- No comparta su lapicera o agujas con otra persona.
- Mantenga su lapicera Victoza[®] fuera del alcance de otras personas, especialmente de niños.