



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2462-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 14 de Marzo de 2018

**Referencia:** EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001177-17-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001177-17-0 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 prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada VICTOZA/LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 55.564.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de foja 246 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada VICTOZA/LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 55.564.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001177-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.14 09:45:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.14 09:45:40 -03'00'

ORIGINAL



**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 empeora o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermera o farmacéutico.

**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 y puede ayudar a prevenir enfermedad cardiovascular.

Victoza® se utiliza solo si su nivel de azúcar en sangre no es controlado adecuadamente con dieta y ejercicio y no pueda utilizar metformina (otro medicamento para la diabetes)

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

**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 se recomienda el uso de Victoza® si usted está en diálisis.

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMARG S.A.  
CD/DIRECCIÓN TÉCNICA Dec 2016 - LEADER-  
MP 2016 STR 2016 SmPC 22Jun17

Versión local: 2.0

IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

7100A CHIARELLI  
Z. P. VALERIO  
NOVO NORDISK PHARMARG S.A.  
página 1 de 11

1 of 11

ORIGINAL



No se recomienda el uso de Victoza® si tiene enfermedad severa de hígado.

No se recomienda el uso de Victoza® si tiene 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, ya que la seguridad y eficacia no han sido establecidas en este grupo etario.

#### 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 glibeprida o glibenclamida) o insulina. Puede sufrir hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre bajo) cuando utilice Victoza® junto con una sulfonilurea o insulina ya que las sulfonilureas e insulinas aumentan el riesgo de hipoglucemia. Cuando empiece a utilizar estos medicamentos juntos por primera vez, su médico puede indicarle que reduzca la dosis de sulfonilurea o insulina. Para consultar los síntomas de aviso de una hipoglucemia, ver sección 4. Posible Efectos Adversos. Si también está tomando una sulfonilurea (como glibeprida o glibenclamida) o insulina, 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 o insulina.

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

#### 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 periodo de lactancia.

Tara Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO DIRECTORA TÉCNICA

STF 2016 + SmPC 22Jun17

Versión total: 2.0

IF 2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

PRODERVIDO

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

2 of 11

página 2 de 11

ORIGINAL



### 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. 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, concorra 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

Optativamente otros centros de intoxicación

### 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.

#### Efectos adversos serios

Comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Dr. Valeria Wilberdor

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

L.O. OFICINA TECNICA Dec 2016 - LEADER

IMP 2-375 201533-3mpc 22Jun17

Versión local: 2.0

IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

NOVO NORDISK

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

3 of 11

página 3 de 11

ORIGINAL



• **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. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis de estos medicamentos antes de comenzar a utilizar Victoza.

**Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes**

• **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.

• **Obstrucción intestinal.** Una forma grave de estreñimiento con síntomas adicionales como dolor de estómago, hinchazón, vómitos, etc

**Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes**

• **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 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).

#### **Otros efectos adversos**

**Muy Comunes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes**

- **Náuseas (sentirse enfermo).** Este efecto desaparece normalmente con el tiempo.
- **Diarrea.** Este efecto desaparece normalmente con el tiempo.

**Comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes**

- **Vómitos**

Al iniciar el tratamiento con Victoza®, en algunos casos puede experimentar pérdida de líquidos / deshidratación, por ejemplo, en caso de vómitos, náuseas y diarrea. Es importante evitar la deshidratación bebiendo líquidos.

- **Dolor de cabeza**
- **Indigestión**
- **Estómago inflamado (gastritis).** Los signos incluyen dolor de estómago, náuseas y vómitos
- **Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).** Los signos incluyen acidez estomacal
- **Estómago dolorido o hinchado (abdomen)**
- **Malestar abdominal**
- **Estreñimiento**
- **Flatulencias**
- **Disminución del apetito**
- **Bronquitis**
- **Resfriado común**
- **Mareos**
- **Aumento del pulso**
- **Cansancio**
- **Dolor de muelas**
- **Reacciones en el sitio de inyección (como moretones, dolor, irritación, picazón y sarpullido)**
- **Aumento de las enzimas pancreáticas (como la lipasa y la amilasa)**

**Poco comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes**

- **Reacciones alérgicas como prurito (picazón) y urticaria (un tipo de erupción cutánea)**

Larm. Valeria Vindberg  
NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
Victoza® 553STF Dec 2016 + LEADER  
STF 2016 + SmPC 22Jun17

Versión local: 2.0

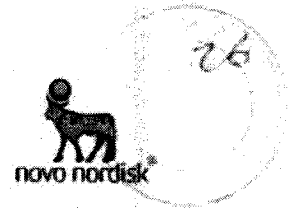
IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

CHIARELLI

4 of 11

página 4 de 11

ORIGINAL



- Deshidratación, a veces con una disminución de la función renal
- Malestar (sentirse mal)
- Cálculos biliares
- Inflamación de la vesícula biliar

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 compartimento 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 compartimento 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 2 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 y la vista de los niños.**

**Disposición N° .....**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 55564**

**Elaborado por:**

**Novo Nordisk A/S**

Novo Nordisk Pharma AB, S.A.

CO. DIRECTORIA TÉCNICA

STF 2016 → SmPC 22Jun17

STF 2016 → SmPC 22Jun17

Versión local: 2.0

IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

MARIA CHIARELLI

PODERADO

LA INDUSTRIA FARMACUTICA ARG S.A.

página 5 de 11

5 of 11

ORIGINAL



Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.  
Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.  
Tel: 5198-6686  
Dirección Técnica: Aldo Charelli – Farmacéutico  
Servicio de Atención al Cliente:  
Tel: 0800-345-NOVO (6686)  
[atencioncli@novonordisk.com](mailto:atencioncli@novonordisk.com)

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

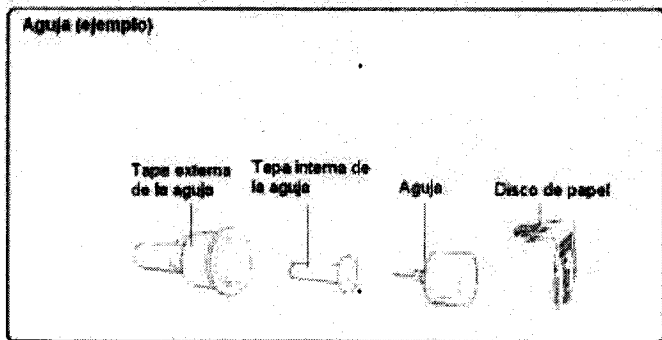
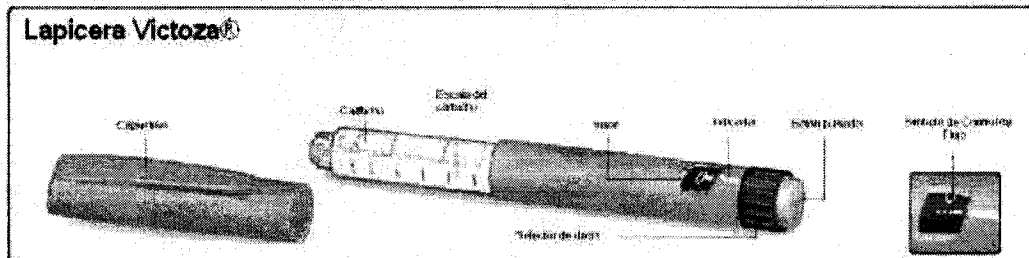
©2017  
Novo Nordisk A/S

**Instrucciones de uso de la lapicera Victoza<sup>®</sup>**

**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<sup>®</sup> o NovoTwist<sup>®</sup> de una longitud de hasta 8 mm y tan delgadas como las 32G (0.25/0.23 mm).



*[Signature]*  
Aldo Charelli  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
TEL: 5198-6686

*[Signature]*

Victoza<sup>®</sup> - STF Dec 2016 + LEADER  
STF 2016 + SmPC 22Jun17

Versión local: 2.0

IP-2018-08290-470-APN-DECBR#ANMAT  
Aprobado  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

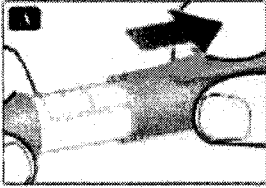


ORIGINAL



**Preparación de su lapicera**

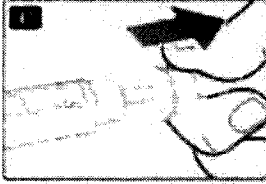
**A Compruebe el nombre y el color de la etiqueta** de su lapicera para asegurarse de que contiene liraglutida. El uso de un medicamento incorrecto podría producirle graves daños. Retire el capuchón.



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



**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 alíe con el indicador de dosis.**

Carla Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

COORDINADORA TÉCNICA

Verónica STF Dec 2016 + LEADER

STF 2016 + SmPC 22Jun17

Versión local: 2.0

IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

REQUERIDO

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

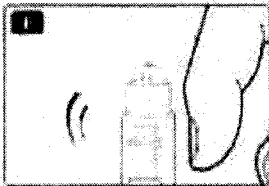
página 7 de 11

7 of 11

ORIGINAL



**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.

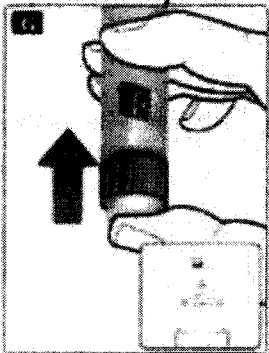


**G** Manteniendo la aguja hacia arriba presione el botón pulsador hasta que el indicador de dosis señale la línea de 0 mg.

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 alinee con el indicador de dosis (0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg). Si Ud. selecciona una dosis equivocada por error,

ORIGINAL



simplemente cámbiela girando el selector de dosis en un sentido o en el otro hasta que la dosis correcta se alíne con el indicador de dosis. Tenga cuidado de no presionar el botón pulsador cuando gire el selector de dosis, ya que puede perderse liraglutida.



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:**

Farm. Valeria Wilber  
NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.  
CO. DIRECTA FARMACIA  
F. 2016

Victosa® - STF Dec 2016 - LEADER®  
STF 2016 + SimPC 22Jun17

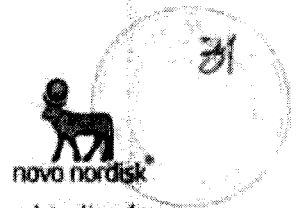
Versión local: 2.0

LEONARDO CHIBELLI  
CODERADO

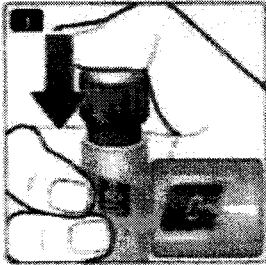
IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

9 of 11

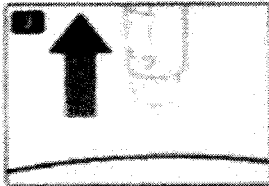
ORIGINAL



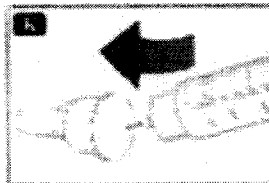
**I** Presione el botón pulsador para inyectar hasta que la línea de 0 mg se alíne con el indicador. Tenga cuidado de no tocar el visor con sus otros dedos o presionar el selector de dosis cuando Usted inyecta ya que puede bloquear la inyección. Mantenga el botón pulsador totalmente presionado y deje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



**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, agujas bloqueadas y dosis inexacta. 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 y contaminación cruzada.**

Farm. Valer  
S.O. FARMACIA PHARMA SING. S.A.  
C.A. FARMACIA TECNICA  
Montevideo - STF Dic 2016 - LEADER  
STF 2016 - SimPC 22Jun17

Versión local: 2.0

IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

FARMACIA CHARRALI  
página 10 de 11

10 of 11


ORIGINAL



- **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<sup>®</sup> fuera del alcance de otras personas, especialmente de niños.

  
Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MP-20628 N°-15552

  
ALDO A. CHIARELLI  
AUTORIZADO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-08290470-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 23 de Febrero de 2018

**Referencia:** INF. PACIENTE 1110-1177-17-0

---

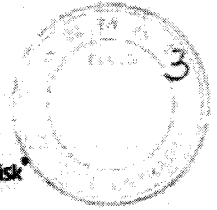
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.23 15:03:58 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.23 15:03:59 -03'00'

ORIGINAL



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

**Venta Bajo Receta**

**Industria Danesa**

**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, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajuste de pH 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:**

Drogas utilizadas en diabetes, análogos de GLP-1 humano (Péptido similar al glucagón 1).  
Código ATC: A10BJ02.

**Indicaciones Terapéuticas**

Victoza® está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante de la dieta y ejercicio, como:

- monoterapia, cuando el uso de metformina es considerado inapropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Ver secciones Precauciones y advertencias especiales para su uso; Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas para consultar los resultados de estudios respecto a combinaciones, efectos en el control glucémico y eventos cardiovasculares; y las poblaciones estudiadas.

**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

Farm. Valeria Wimmer  
NOVONORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.  
CO. DIRECT  
MP.2016/25

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ALDO A. CHIARELLI  
página 1 de 19  
NOVONORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

1 de 19

ORIGINAL



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-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.

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

#### 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 y seguridad

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

Se realizaron 5 estudios fase 3a doble ciego, controlados y randomizados, diseñados para evaluar los efectos de Victoza® en el control glucémico (Tabla 1). El tratamiento con Victoza® produce mejoría clínica y estadísticamente significativa en la hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), glucosa plasmática en ayunas y glucosa post prandial comparado contra placebo.

Estos estudios incluyeron 3978 pacientes expuestos con diabetes mellitus tipo 2 (2501 pacientes tratados con Victoza®) 53,7% hombres y 46,3% mujeres, 797 pacientes (508 tratados con Victoza®) de ≥ 65 años y 113 pacientes (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 pacientes) y un ensayo clínico controlado, aleatorizado y de doble ciego en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (279 pacientes).

También se realizó un gran estudio cardiovascular (estudio LEADER) con liraglutida en 9.340 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular.

Farm: Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

MP-2062

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

Z. CHIARELLI

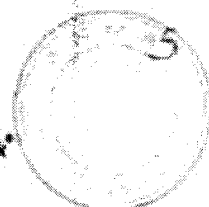
Z. CHIARELLI

2 de 19

página 2 de 19



ORIGINAL



**Control glucémico  
Monoterapia**

La monoterapia con Liraglutida durante 52 semanas resultó en una reducción estadísticamente significativa y sostenida de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con la glimepirida 8 mg (-0,84% para 1,2 mg, -1,14% para 1,8 mg vs -0,51% para el comparador) en pacientes previamente tratados con dieta y ejercicio o ADO en una dosis no superior a la mitad de la dosis máxima (Tabla 1).

**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<sub>1c</sub> en comparación con pacientes quienes recibieron placebo (Tabla 1)

**Tabla 1 Estudios clínicos fase 3a de liraglutida en monoterapia (52 semanas) y en combinación con antidiabéticos orales (26 semanas)**

	N	HbA <sub>1c</sub> (%) promedio al inicio del estudio	Cambio promedio de HbA <sub>1c</sub> (%)	Pacientes (%) que alcanzaron HbA <sub>1c</sub> < 7 %	Peso promedio al inicio del estudio (kg)	Cambio promedio de peso (kg)
<b>Monoterapia</b>						
Liraglutida 1.2 mg	251	8.18	-0.84*	42.8 <sup>1</sup> , 58.3 <sup>3</sup>	92.1	-2.05**
Liraglutida 1.8 mg	246	8.19	-1.14**	50.9 <sup>1</sup> , 62.0 <sup>3</sup>	92.6	-2.45**
Glimepirida 8 mg/día	248	8.23	-0.51	27.8 <sup>1</sup> , 30.8 <sup>3</sup>	93.3	1.12
<b>Combinación con metformina (2,000 mg/día)</b>						
Liraglutida 1.2 mg	240	8.3	-0.97	35.3 <sup>1</sup> , 52.8 <sup>2</sup>	88.5	-2.58**
Liraglutida 1.8 mg	242	8.4	-1.00*	42.4 <sup>1</sup> , 66.3 <sup>3</sup>	88.0	-2.79**
Placebo	121	8.4	0.09	10.8 <sup>1</sup> , 22.5 <sup>2</sup>	91.0	-1.51
Glimepirida 4 mg/día	242	8.4	-0.98	36.3 <sup>1</sup> , 56.0 <sup>2</sup>	89.0	0.95
<b>Combinación con glimepirida (4 mg/día)</b>						
Liraglutida 1.2 mg	228	8.5	-1.08**	34.5 <sup>1</sup> , 57.4 <sup>3</sup>	80.0	0.32**
Liraglutida 1.8 mg	234	8.5	-1.13**	41.6 <sup>1</sup> , 55.9 <sup>2</sup>	83.0	-0.23**
Placebo	114	8.4	0.23	7.5 <sup>1</sup> , 11.8 <sup>2</sup>	81.9	-0.10
Rosiglitazona 4 mg/día	231	8.4	-0.44	21.9 <sup>1</sup> , 36.1 <sup>2</sup>	80.6	2.11
<b>Combinación con metformina (2,000 mg/día) + rosiglitazona (4 mg dos veces al día)</b>						

Farm. Valeria W. Borg  
NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
N°P-20628 (14/15652)

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

FARMACIA CHIARELLI 13 de 19  
página 3 de 19

ORIGINAL



Liraglutida 1.2 mg	177	8.48	-1.48	57.5 <sup>1</sup>	95.3	-1.02	
Liraglutida 1.8 mg	178	8.56	-1.48	53.7 <sup>1</sup>	94.9	-2.02	
Placebo	175	8.42	-0.54	28.1 <sup>1</sup>	98.5	0.60	
<b>Combinación con metformina (2,000 mg/día) + glimepirida (4 mg/día)</b>							
Liraglutida 1.8 mg	230	8.3	-1.33 <sup>*</sup>	53.1 <sup>1</sup>	85.8	-1.81 <sup>**</sup>	
Placebo	114	8.3	-0.24	15.3 <sup>1</sup>	85.4	-0.42	
Insulina glargina <sup>4</sup>	232	8.1	-1.09	45.8 <sup>1</sup>	85.2	1.62	

\*Superioridad ( $p < 0.01$ ) vs comparador activo, \*\*Superioridad ( $p < 0.0001$ ) vs comparador activo, <sup>1</sup>No inferioridad ( $p < 0.0001$ ) vs comparador activo

<sup>1</sup> todos los pacientes, <sup>2</sup> monoterapia previa con ADO, <sup>3</sup> pacientes tratados previamente con dieta

<sup>4</sup> 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)
$\leq 5,5$ mmol/l ( $\leq 100$ mg/dl) objetivo	Sin ajuste
$> 5,5$ y $< 6,7$ mmol/l ( $> 100$ y $< 120$ mg/dl)	0 - 2 <sup>a</sup> UI
$\geq 6,7$ mmol/l ( $\geq 120$ mg/dl)	2 UI

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

#### Combinación con insulina

En un ensayo clínico de 104 semanas, el 57% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina degludec en combinación con metformina alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . 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<sub>1c</sub> (-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<sup>®</sup> y metformina en pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos con Victoza<sup>®</sup> y metformina solos, resultaron en una disminución del 0,54% la HbA<sub>1c</sub> basal comparado con 0,20% en el grupo control 1,8 mg de Victoza<sup>®</sup> 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).

Fern, Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMAS S.A

COORDINADORA TÉCNICA

MP 20028

Victoza<sup>®</sup> - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

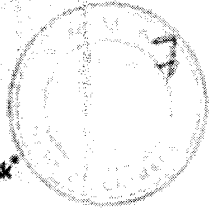
ALICIA CHIARELLI

MODERADO

4 de 19

página 4 de 19

ORIGINAL



En el estudio LEADER (ver sección Evaluación cardiovascular), 873 pacientes recibieron insulina de premezcla (con o sin ADOs) al inicio del estudio y al menos durante las siguientes 26 semanas. La HbA1c media al inicio fue de 8,7% para liraglutida y placebo. A la semana 26, el cambio medio estimado en HbA1c fue de 1,4% y -0,5% para liraglutida y placebo, respectivamente, con una diferencia de tratamiento estimada de 0,9 [-1,00; -0,70] IC del 95%. El perfil de seguridad de liraglutida en combinación con la premezcla de insulina fue en general comparable al observado para el placebo en combinación con la premezcla de insulina (ver efectos adversos)

*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 HbA1c después de 26 semanas (-1,05% vs -0,38%).

Significativamente más pacientes alcanzaron una HbA1c 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 HbA1c*

Liraglutida sola resultó en una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes que lograron HbA1c  $\leq$  6,5% a las 52 semanas en comparación con los pacientes que recibieron glimepirida (37,6% para 1,8 mg y 28,0% para 1,2 mg vs 16,2% para el comparador).

Tras 26 semanas, Liraglutida en combinación con metformina, glimepirida o metformina y rosiglitazona tuvo como resultado una mayor proporción estadísticamente significativa ( $p \leq 0,0001$ ) de pacientes que alcanzaron un HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  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 redujo 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<sup>®</sup> 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

Farm. Valeria Wilberg  
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.  
CO DIRECTOR TECNICA  
M 27628 1552

Victoza<sup>®</sup> - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

FILIPPO CHIARELLI

5 de 19

APROBADO  
página 5 de 19

ORIGINAL



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*

El análisis post-hoc de los principales eventos adversos cardiovasculares graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) de todos los ensayos en fase 2 y 3 a medio y largo plazo (que van desde 26 hasta 100 semanas de duración), que incluyeron 5.607 pacientes (3.651 expuestos a liraglutida), no mostraron ningún aumento del riesgo cardiovascular (razón entre las incidencias de 0,75 (95% IC 0,35; 1,63) para liraglutida frente a todos los comparadores

El estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) fue un estudio clínico multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego. 9.340 pacientes fueron asignados al azar a liraglutida (4.668) o placebo (4.672), ambos agregados al cuidado estándar, para el control, de HbA1c y los factores de riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estaba disponible para 99,7% y 99,6% de los participantes asignados al azar a liraglutida y placebo, respectivamente. La duración de la observación fue de mínimo 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población del estudio incluyó pacientes  $\geq 65$  años ( $n = 4,329$ ) y  $\geq 75$  años ( $n = 836$ ) y pacientes con insuficiencia renal leve ( $n = 3,907$ ), moderada ( $n = 1,934$ ) o severa ( $n = 224$ ). La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg / m<sup>2</sup>. La duración media de la diabetes fue de 12,8 años.

El criterio de valoración primario (endpoint primario) fue el tiempo transcurrido entre la asignación al azar y la primera aparición de cualquier evento adverso cardiovascular mayor (MACE): muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. Liraglutida fue superior en la prevención de MACE vs placebo (Figura 1). La razón de riesgo estimada era consistentemente inferior a 1 para los 3 componentes de MACE.

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

Farin Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A  
CO DIRECTORA TECNICA  
IMP 20628 / v. 15552

ENZO ARELLI  
COORDINADOR  
L. COORDINADOR TECNICO ARG. S.A

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL

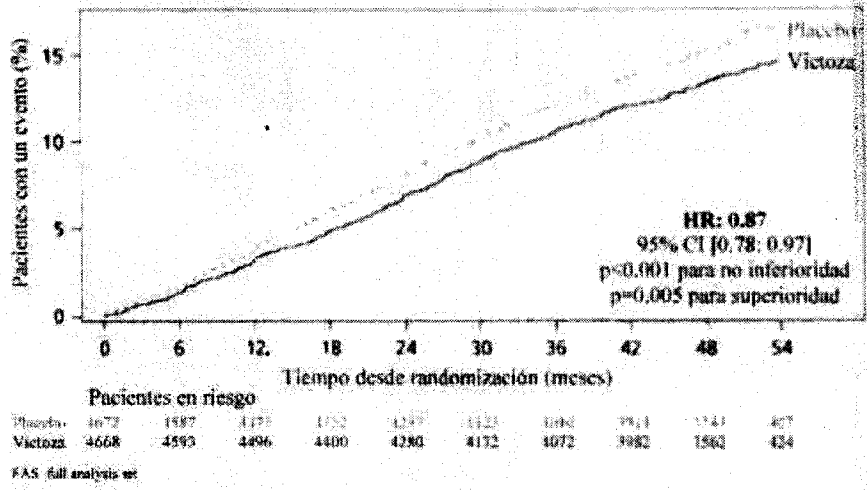
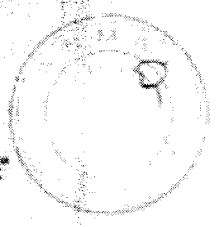


Figura 1: Diagrama de Kaplan Meier de tiempo al primer MACE

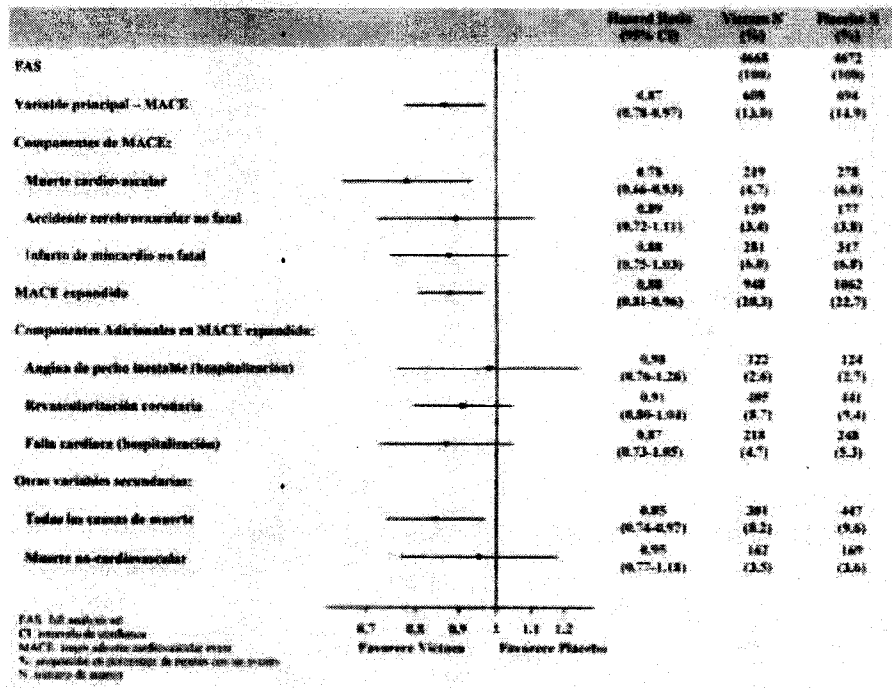


Figura 2: Diagrama de Forest de análisis de tipo de evento cardiovascular individual

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

• Presión arterial y frecuencia cardíaca

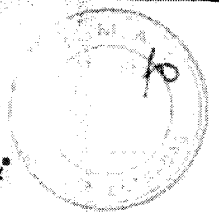
Farm. Valeria Wilberger  
 NOVO NORDISK PHARMA SPC S.A.  
 COORDINADORA TÉCNICA

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Durante la duración de los ensayos de fase 3a, liraglutida disminuyó la presión arterial sistólica en promedio de 2,3 a 6,7 mmHg desde la línea de base y comparado con el comparador activo la disminución fue de 1,9 a 4,5 mmHg. Se ha observado un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde la línea de base de 2 a 3 latidos por minuto con liraglutida en ensayos clínicos a largo plazo incluyendo LEADER. En el ensayo LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo del aumento de la frecuencia cardíaca en el riesgo de eventos cardiovasculares.

• Evaluación microvascular

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

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

*Otros ensayos clínicos*

En un ensayo abierto que comparó la eficacia y la seguridad de liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) y sitagliptina (un inhibidor de la DPP-4, 100 mg) en pacientes controlados de manera inadecuada con metformina (media de HbA1c 8,5%), liraglutida en ambas dosis fue estadísticamente superior al tratamiento con sitagliptina en la reducción de HbA1c después de 26 semanas (1,24%, 1,50% vs 0,90%,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes tratados con liraglutida tuvieron una disminución significativa en el peso corporal en comparación con el de los pacientes tratados con sitagliptina (2,9 kg y 3,4 kg frente a 1,0 kg,  $p < 0,0001$ ). Las proporciones más altas de pacientes tratados con liraglutida experimentaron náuseas transitorias frente a pacientes tratados con sitagliptina (20,8% y 27,1% para liraglutida frente a 4,6% para sitagliptina). Las reducciones de HbA1c y la superioridad frente a sitagliptina observadas después de 26 semanas de tratamiento con liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento (1,29% y 1,51% vs 0,88%,  $p < 0,0001$ ). El cambio de pacientes de sitagliptina a liraglutida después de 52 semanas de tratamiento resultó en una reducción adicional y estadísticamente significativa de HbA1c (0,24% y 0,45%, IC del 95%: 0,41 a 0,07 y -0,67 a 0,23) a la semana 78, pero un grupo de control formal fue no disponible.

En un ensayo abierto que comparó la eficacia y la seguridad de liraglutida 1,8 mg una vez al día y exenatida 10 mcg dos veces al día en pacientes controlados inadecuadamente con metformina y / o terapia con sulfonilurea (HbA1c media 8,3%), liraglutida fue estadísticamente superior al tratamiento con exenatida para reducir la HbA1c después de 26 semanas (1,12% vs 0,79%, diferencia de tratamiento estimada: 0,33; IC del 95%: 0,47 a 0,18). Significativamente más pacientes lograron HbA1c por debajo del 7% con liraglutida en comparación con exenatida (54,2% vs 43,4%,  $p = 0,0015$ ). Ambos tratamientos dieron como resultado una pérdida media de peso corporal de aproximadamente 3 kg. El cambio de pacientes de exenatida a liraglutida después de 26 semanas de tratamiento resultó en una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA1c (-0,32%, IC del 95%: -0,41 a -0,24) a la semana 40, pero no estaba

Farm. Valeria Willemse  
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.  
CO DIRECTOR TÉCNICA  
MP 20628

Novoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ATTOR. CHIARELLI

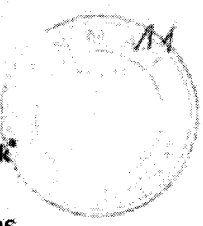
MODERADO

8 de 19

19 de 19



ORIGINAL



disponible un grupo de control formal. Durante las 26 semanas, hubo 12 eventos graves en 235 pacientes (5,1%) que usaron liraglutida, mientras que hubo 6 eventos adversos graves en 232 pacientes (2,6%) con exenatida. No hubo un patrón consistente de los eventos con respecto a clase de sistema de órganos.

En un ensayo abierto que comparó la eficacia y la seguridad de liraglutida de 1,8 mg con lixisenatida 20 mcg en 404 pacientes controlados inadecuadamente con metformina (media de HbA1c 8,4%), liraglutida fue superior a la lixisenatida en la reducción de HbA1c después de 26 semanas de tratamiento (-1,83% vs -1,21%,  $p < 0,0001$ ). Significativamente más pacientes lograron HbA1c por debajo del 7% con liraglutida en comparación con lixisenatida (74,2% vs 45,5%,  $p < 0,0001$ ), así como el objetivo de HbA1c inferior o igual 6,5% (54,6% vs 26,2%,  $p < 0,0001$ ). Se observó pérdida de peso corporal en ambos brazos de tratamiento (-4,3 kg con liraglutida y -3,7 kg con lixisenatida). Los eventos adversos gastrointestinales fueron más frecuentemente reportados con tratamiento con liraglutida (43,6% vs. 37,1%).

### 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 ( $AUC_{0-24}$ ) 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%.

#### 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

Farm. Natalia Wilberg

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

COORDINADOR TECNICO: **Victor** - STF Dec 2016 + LEADER-  
MP/20626-2017-CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

(110) A. CHIAPELLI

APROBADO

página 9 de 19

9 de 19

ORIGINAL



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 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.

Carm. Victoria Wil...  
NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.  
COORDINADORA TÉCNICA  
03/27/2017

Victoria® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

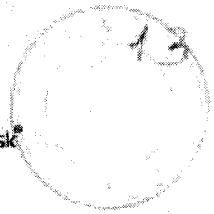
Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

EL DOCUMENTO  
10 de 19  
página 10 de 19



ORIGINAL



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

**Pacientes con deterioro (insuficiencia) renal:** Para pacientes con deterioro (insuficiencia) renal leve, moderada o severa no se requiere ajuste de la dosis. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal; por lo que no se puede recomendar el uso de Victoza® en estos pacientes (ver propiedades farmacocinéticas).

**Pacientes con deterioro (insuficiencia) hepático:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Victoza no se recomienda para su uso en pacientes con deterioro hepático severo (Ver propiedades farmacocinéticas)

**Población Pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victoza® en

Tamara Valeria W...  
NOVO NORDISK PHARMASUD S.A.  
CO. DIRECTIVA TÉCNICA  
MAY 27 2017

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

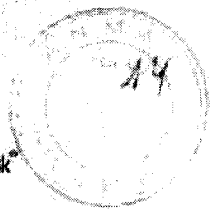
IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ZITTO I. CHIARELLI 11 de 19

página 11 de 19

NOVO NORDISK PHARMASUD S.A.

ORIGINAL



niños y adolescentes menores de 18 años (ver propiedades farmacodinámicas). 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.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación Cardíaca de New York (NYHA) y, por lo tanto, liraglutida no se recomienda para su uso en estos pacientes.

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**

Se observó pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor GLP-1.

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 (ver Efectos Adversos y Propiedades Farmacodinámicas).

**Enfermedad tiroidea**

En estudios clínicos han sido reportados eventos adversos tiroideos, como bocio, y en particular en pacientes con alteraciones tiroideas pre-existentes. Por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

**Hipoglucemia**

Pacientes que reciben liraglutida en combinación con sulfonilurea o una insulina 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.

**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.

Term. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA S.A.  
CO DIRECTOR GENERAL  
MP 2062

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

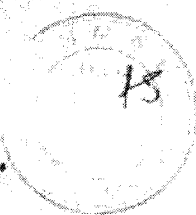
Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

CHIARELLI  
página 12 de 19

12 de 19

ORIGINAL



### 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.

#### 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)

#### 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

Carin, Valeria Willis  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
MP 20025/15552

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

ANDREA CHIARELLI  
COORDINADOR

13 de 19

pagina 13 de 19

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



#### **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.

#### **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.

##### **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 periodo de lactancia.

##### **Fertilidad**

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

##### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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.

##### **Efectos adversos**

En 5 estudios clínicos de fase 3a 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 reportadas 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

Farm. Valeria Wil...  
NOVO NORDISK PHARMASARG S.A.  
CO DIRECTORIA TECNICA  
MG 20628 - N 15

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

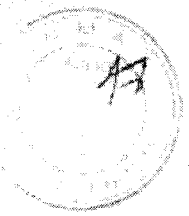
IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

MINI CHIARELLI

14 de 19

pagina 14 de 19

ORIGINAL



cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia severa 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 3a controlados a largo plazo, el estudio LEADER (estudio cardiovascular de largo plazo) y en notificaciones espontáneas (post-comercialización). La frecuencia para todos los eventos han sido calculados basados en su incidencia en estudios clínicos de fase 3a.

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.

**Tabla 5 Reacciones adversas identificadas en estudios controlados de Fase 3a a largo plazo, estudio cardiovascular de largo plazo (LEADER) 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		Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)

Farm. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMACEUTICALS S.A.  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MP.20625

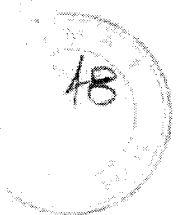
Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

CHIARELLI  
página 15 de 19

ORIGINAL



		Malestar abdominal Dolor de muelas			
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis Colecistitis		
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	Malestar		
Investigaciones		Aumento de la lipasa* Aumento de la amilasa*			

\*Obtenidos solamente de estudios clínicos controlados de fase 3b y fase 4 donde fueron medidos

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

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

**Hipoglucemia**

La mayor parte de los episodios de hipoglucemia confirmados en estudios clínicos fueron menores. No se observaron hipoglucemias severas en el estudio con Victoza® usada como monoterapia. Hipoglucemia severa 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). En el estudio LEADER, se reportaron episodios de hipoglucemia severa en una proporción menor con liraglutida vs placebo (1.0 vs 1.5 eventos por 100 pacientes-año; tasa estimada 0.69 [0.51 a 0.93] (ver propiedades farmacodinámicas). Para los pacientes tratados con insulina de premezcla al inicio y al menos durante las siguientes 26 semanas, la tasa de hipoglucemia grave tanto para liraglutida como para placebo fue de 2,2 eventos por 100 pacientes-año.

**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

Farm. Valeria Viberson  
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG S.A.  
CO DIRECTOR TECNICO  
IMP 201628

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

VALERIA CHIARELLI  
página 16 de 19  
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG S.A.

16 de 19



ORIGINAL



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®.

#### *Colelitiasis y colecistitis*

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

#### *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 de pancreatitis aguda (<0,2%) han sido reportados durante estudios clínicos de fase 3 controlados a largo plazo con Victoza®. Pancreatitis también fue reportada durante su uso comercial. En el estudio LEADER, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0,4% para liraglutida y 0,5% para placebo, respectivamente (ver Precauciones y advertencias especiales para su uso y Propiedades farmacodinámicas).

#### *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.

Carla Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO DIRECTORA TÉCNICA

MP 20628

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-

CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

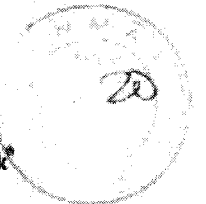
PIRELLA GHIRRELLI

COORDINADO

17 de 19

página 17 de 19

ORIGINAL



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.  
Optativamente otros centros de intoxicación.

**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**

**30 meses**

Luego del primer uso: 1 mes

**Precaución especial de almacenamiento**

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

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 2 lapiceras prellenadas. 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.

**Mantener fuera del alcance y la vista 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: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo Chiarelli - Farmacéutico

Carmen Valeria Wil...  
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.  
CO DIRECTORA TÉCNICA  
MP 20528 - A-15...

Victoza® - STF Dec 2016 + LEADER-  
CCDS vs 21 + SmPC 22Jun2017

Versión local: 2.0

IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

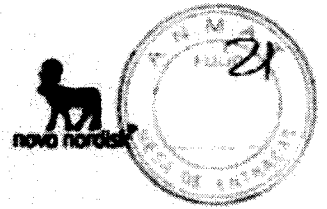
ALDO CHIARELLI  
FARMACÉUTICO

18 de 19

página 18 de 19




**ORIGINAL**




**Elaborado por**  
**Novo Nordisk A/S**  
**Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.**

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

©2017  
Novo Nordisk A/S

  
**Farm. Valeria Weberger**  
**NOVO NORDISK PHARMAS ARG SA**  
**CO DIRECTORA TECNICA**  
**IMP.20828-7/15557**

  
**LIDIA CHIARELLI**  
**AFIDERADO**  
**NOVO NORDISK PHARMAS ARG SA**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-08290584-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 23 de Febrero de 2018

**Referencia:** PROSPECTO 1110-1177-17-0

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.23 15:04:20 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.23 15:04:21 -03'00'