

1. Nombre del medicamento

Saxenda® Recombinante solución inyectable 6 mg/mL, en dispositivo prellenado
mL

2. Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL de solución contiene 6 mg de liraglutida*.

Un dispositivo prellenado contiene 18 mg de liraglutida en 3 mL.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable.

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

4. Particularidades Clínicas

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Saxenda® está indicado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- ≥ 30 kg/m² (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glicemia (pre-diabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.

El tratamiento con una dosis diaria de 3,0 mg de Saxenda® se debe interrumpir si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial.

Adolescentes

Saxenda se puede utilizar como complemento de un asesoramiento nutricional y de actividad física saludable para el control del peso en pacientes adolescentes a partir de 12 años con:

- peso corporal superior a 60 kg y
- obesidad (IMC correspondiente a ≥ 30 kg/m² para adultos por puntos de corte internacionales) *.

* Puntos de corte del IMC del IOTF para la obesidad por sexo entre 12 y 18 años (ver tabla 1):

Tabla 1: Puntos de corte del IMC del IOTF para la obesidad por sexo entre 12 y 18 años

Edad (años)	Indice de masa corporal 30 kg/m²	
	Hombres	Mujeres
<u>12</u>	<u>26,02</u>	<u>26,67</u>
<u>12,5</u>	<u>26,43</u>	<u>27,24</u>
<u>13</u>	<u>26,84</u>	<u>27,76</u>
<u>13,5</u>	<u>27,25</u>	<u>28,20</u>
<u>14</u>	<u>27,63</u>	<u>28,57</u>
<u>14,5</u>	<u>27,98</u>	<u>28,87</u>
<u>15</u>	<u>28,30</u>	<u>29,11</u>
<u>15,5</u>	<u>28,60</u>	<u>29,29</u>
<u>16</u>	<u>28,88</u>	<u>29,43</u>
<u>16,5</u>	<u>29,14</u>	<u>29,56</u>
<u>17</u>	<u>29,41</u>	<u>29,69</u>
<u>17,5</u>	<u>29,70</u>	<u>29,84</u>
<u>18</u>	<u>30,00</u>	<u>30,00</u>

El tratamiento con Saxenda se debe interrumpir si después de 12 semanas, con la dosis de mantenimiento, los pacientes no han perdido al menos el 1% de su IMC respecto al valor inicial.

4.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerancia gastrointestinal (ver tabla 2). Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas, se debe considerar interrumpir el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg.

Tabla 2 Programa de aumento de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis mantenimiento de	3,0 mg	

Dosis olvidada

Si el paciente olvida inyectarse una dosis a su hora habitual y han transcurrido menos de 12 horas desde entonces, se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la siguiente dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y retomar el régimen de la dosis diaria habitual, es decir con la siguiente dosis programada. No se debe

inyectar una dosis adicional ni aumentar la dosis para compensar la dosis olvidada.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Saxenda® no se debe utilizar en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Cuando se inicia el tratamiento con Saxenda®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglicemia. Es necesario realizarse el monitoreo de la glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de los secretagogos de insulina (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina ≥30 mL/min). No se recomienda utilizar Saxenda® en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min), incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda utilizar Saxenda® en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Para los adolescentes de 12 a 18 años de edad, se debe aplicar un esquema de aumento de la dosis similar al de los adultos (ver tabla 2). La dosis debe aumentarse hasta que se alcancen 3,0 mg (dosis de mantenimiento) o la dosis máxima tolerada. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Saxenda en niños y adolescentes menores de 12 años (ver sección 5.1).

Método de administración

Saxenda® solo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Saxenda® se administra una vez al día en cualquier momento del día, con independencia de las comidas. Se debe inyectar en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración se pueden modificar sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Saxenda® se inyecte alrededor de la misma hora del día, una vez se haya elegido el momento más conveniente del día para ello.

Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de los excipientes incluidos en *Lista de excipientes*.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Comportamiento e ideación suicida

En los ensayos clínicos en adultos de SAXENDA, 9 (0,3%) de 3384 pacientes tratados con SAXENDA y 2 (0,1%) de los 1941 pacientes tratados con placebo informaron ideación suicida; uno de estos pacientes tratados con SAXENDA intentó suicidarse.

En un ensayo clínico pediátrico de SAXENDA, 1 (0,8%) de los 125 pacientes tratados con SAXENDA murió por suicidio. No hubo información suficiente para establecer una relación causal con SAXENDA.

Se debe vigilar a los pacientes tratados con SAXENDA para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. Suspenda SAXENDA en pacientes que experimenten pensamientos o comportamientos suicidas. Evite SAXENDA en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio o ideación suicida activa

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Poblaciones especiales

No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutida para controlar el peso en pacientes:

- de 75 años de edad en adelante,
- tratados con otros productos para controlar el peso,
- con obesidad debida a trastornos endocrinos o alimenticios o al tratamiento con medicamentos que pueden provocar aumento de peso,
- con insuficiencia renal grave,
- con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección 4.2).

Como liraglutida no se ha estudiado para controlar el peso en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2)

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida

en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

Pancreatitis

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

Colelitiasis y colecistitis

En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha observado una mayor tasa de colestiasis y colecistitis en los pacientes tratados con liraglutida que en los pacientes tratados con placebo. El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis y, por consiguiente, de colecistitis, solo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutida. La colestiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colestiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2, se han notificado eventos adversos tiroideos, tal como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardiaca

En ensayos clínicos se ha observado que liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardiaca (ver *sección 5.1*). La frecuencia cardiaca se debe controlar de forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardiaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutida se debe interrumpir en pacientes que experimenten un incremento sostenido clínicamente significativo de la frecuencia cardiaca en reposo.

Deshidratación

Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutida de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los que se les administra liraglutida en combinación con insulina y/o sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglicemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglicemia reduciendo la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus tratados con insulina.

En pacientes con diabetes mellitus, Saxenda no debe utilizarse como sustituto de la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes

insulinodependientes tras la interrupción rápida o la reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Excipientes

Saxenda contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo tanto, se considera un medicamento esencialmente "libre de sodio"

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

Se han realizado estudios de interacciones con 1,8 mg de liraglutida. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para 1,8 mg y 3,0 mg de liraglutida, ($ABC_{0-300 \text{ min}}$ de paracetamol). Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

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

Paracetamol (Acetaminofeno)

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

Atorvastatina

Liraglutida no modificó la exposición total de atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la $C_{\text{máx}}$ de atorvastatina y el $t_{\text{máx}}$ medio se retrasó de 1 a 3 horas con liraglutida.

Griseofulvina

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

Digoxina

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

Lisinopril

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

Anticonceptivos orales

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe administrar liraglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida en caso de que una paciente desee quedar embarazada o si se produce un embarazo.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Dada la falta de experiencia, no se debe usar Saxenda® durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Saxenda® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los mareos se pueden experimentar principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento con Saxenda. La conducción o el uso de máquinas deben ejercerse con precaución si se producen mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Se evaluó la seguridad de Saxenda® en 5 ensayos doble ciego controlados con placebo en los que participaron 5.813 pacientes con obesidad o con sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento (67,9%) con Saxenda® (ver *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*).

Lista tabulada de reacciones adversas:

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en adultos. Las reacciones adversas figuran en la lista según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en adultos

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglicemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disgeusia		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal	Pancreatitis*** Retraso del vaciamiento gástrico****	

		superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal		
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección Astenia Fatiga	Malestar	
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

*Se notificaron casos de hipoglicemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Para obtener más información, ver *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*.

**El insomnio se produjo principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento.

***Ver sección 4.4.

****Obtenidas de ensayos clínicos de fase 2, 3a y 3b controlados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipoglicemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En ensayos clínicos realizados en pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves (que requiriesen la asistencia de terceras personas). El 1,6% de los pacientes tratados con Saxenda® y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo notificaron que presentaron síntomas de episodios hipoglucémicos; sin embargo, estos episodios no se confirmaron mediante mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los episodios fueron leves.

Hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o con sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se notificó hipoglicemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 0,7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solamente en pacientes tratados de forma concomitante con

sulfonilurea. Además, se documentaron casos de hipoglicemia sintomática en el 43,6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en el 27,3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no se trataron con sulfonilurea de forma concomitante, se documentaron episodios de hipoglicemia sintomática (definidos como glucosa en plasma $\leq 3,9$ mmol/L acompañados de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con Saxenda® y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un ensayo clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y 0,3 mg/día de liraglutida en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 antidiabéticos orales (ADO), se notificó hipoglicemia grave (que requirió ayuda de terceros) en el 1,5 % de los pacientes tratados con 3,0 mg/día de liraglutida. En este ensayo, se notificó hipoglicemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática $\leq 3,9$ mmol/L acompañada por síntomas) en el 47,2 % de los pacientes tratados con 3,0 mg/día de liraglutida y en el 51,8 % de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados de manera simultánea con sulfonilureas, el 60,9 % de los pacientes tratados con 3,0 mg/día de liraglutida y el 60,0 % de los pacientes tratados con placebo notificaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones adversas gastrointestinales

La mayoría de los episodios gastrointestinales fueron de leves a moderados, transitorios y no conllevaron la interrupción del tratamiento. Las reacciones generalmente sucedieron durante las primeras semanas y disminuyeron una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado.

Los pacientes de 65 años de edad en adelante pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina ≥ 30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Saxenda®.

Falla renal aguda

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de falla renal aguda. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución del volumen (ver sección 4.4).

Reacciones alérgicas

Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente mortales. Ante la sospecha de una reacción anafiláctica, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida y este no se debe reanudar (ver sección 4.3).

Reacciones en el lugar de inyección

En pacientes tratados con Saxenda® se han notificado reacciones en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuado.

Taquicardia

En ensayos clínicos se notificó taquicardia en el 0,6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los episodios fueron leves o moderados. Se trató de episodios aislados que en la mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Saxenda®.

Población pediátrica

En un ensayo clínico realizado en adolescentes de 12 años a menos de 18 años con obesidad, 125 pacientes estuvieron expuestos a Saxenda durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los adolescentes con obesidad fueron comparables a las observadas en la población adulta. El vómito ocurrió con una frecuencia 2 veces mayor en adolescentes en comparación con adultos.

No se encontraron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos y el uso de liraglutida tras su comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 72 mg (24 veces la dosis recomendada para controlar el peso). Los casos notificados incluyeron náuseas severas, vómitos intensos e hipoglucemia grave.

En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Se debe observar al paciente para detectar signos clínicos de deshidratación y se deben controlar sus niveles de glucosa en sangre.

5. Propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, análogos de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).
Código ATC: A10BJ02

Mecanismo de acción

Liraglutida es un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno. Liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En

los modelos murinos de aterosclerosis, liraglutida previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en la placa. Además, liraglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos. Liraglutida no redujo el tamaño de placa de las placas ya establecidas.

Efectos farmacodinámicos

Liraglutida contribuye a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Liraglutida regula el apetito porque aumenta la sensación de plenitud y saciedad, a la vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduce a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, liraglutida no incrementa el gasto de energía.

Liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de un modo dependiente de la glucosa, lo que reduce la glucosa en ayunas y postprandial. El efecto disminuidor de glucosa es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normoglicemia. Los ensayos clínicos sugieren que liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según HOMA-B y la relación proinsulina/insulina.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de liraglutida para controlar el peso en combinación con una menor ingesta de calorías y un aumento de la actividad física se evaluó en cuatro ensayos aleatorizados de fase 3, doble ciegos y controlados por placebo en los que participaron un total de 5.358 pacientes adultos.

Ensayo 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839): Se estratificaron un total de 3.731 pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) con dislipidemia y/o hipertensión según el estado de la pre-diabetes en el examen previo y el IMC inicial ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $< 30 \text{ kg/m}^2$). Se aleatorizaron todos los 3.731 pacientes a 56 semanas de tratamiento y los 2.254 pacientes con pre-diabetes en el examen previo se aleatorizaron a 160 semanas de tratamiento. Ambos periodos de tratamiento estuvieron seguidos de un periodo de seguimiento, observacional, de 12 semanas sin medicamento/placebo. El tratamiento de base para todos los pacientes consistió en la intervención del estilo de vida, en forma de dieta hipocalórica y ejercicio orientado.

En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, se evaluó la pérdida de peso corporal en todos los 3.731 pacientes aleatorizados (de los cuales 2.590 completaron el estudio).

En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, se evaluó el tiempo hasta el inicio de la diabetes tipo 2 en los 2.254 pacientes aleatorizados con pre-diabetes (de los cuales 1.128 completaron el estudio).

Ensayo 2 (SCALE Diabetes - 1922): Ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó la pérdida de peso corporal en 846 pacientes aleatorizados (de los cuales 628 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso además de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada (rango de HbA_{1c} 7-10%). El tratamiento al comienzo del ensayo consistía en solamente dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una glitazona como monoterapias, o una combinación de estos.

Ensayo 3 (SCALE Sleep Apnoea - 3970): Ensayo de 32 semanas de duración en el que se evaluó la gravedad de la apnea del sueño y la pérdida de peso corporal en 359 pacientes aleatorizados (de los cuales 276 completaron el ensayo) con obesidad y apnea del sueño obstructiva moderada o grave.

Ensayo 4 (SCALE Maintenance - 1923): Ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó el mantenimiento y la pérdida de peso corporal en 422 pacientes aleatorizados (de los cuales 305 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso además de hipertensión o dislipidemia tras experimentar una pérdida de peso anterior del $\geq 5\%$ a causa de una dieta baja en calorías.

Peso corporal

Se alcanzó una mayor pérdida de peso con liraglutida que con placebo en pacientes obesos / con sobrepeso en todos los grupos estudiados. En todas las poblaciones del ensayo, fue mayor el porcentaje de pacientes que experimentaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $> 10\%$ con liraglutida en comparación con placebo (Tablas 4 - 5). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la pérdida de peso se produjo, de forma principal, en el primer año y se mantuvo durante las 160 semanas. En el ensayo 4, más pacientes mantuvieron la pérdida de peso lograda antes del inicio del tratamiento con liraglutida que con placebo (81,4% y 48,9%, respectivamente). Los datos específicos sobre pérdida de peso, respondedores, curso temporal y distribución acumulativa del cambio de peso (%) para los ensayos 1-4 se presentan en las tablas 4-7 y en las figuras 1, 2 y 3

Pérdida de peso después de 12 semanas de tratamiento con liraglutida (3,0 mg)

Los pacientes con respuesta inicial rápida se definieron como los pacientes en los que se produjo una pérdida de peso $\geq 5\%$ tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutida (4 semanas de aumento de dosis y 12 semanas con la dosis de tratamiento). En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, el 67,5% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ después de 12 semanas. En el ensayo 2, el 50,4% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ después de 12 semanas. Si se continúa el tratamiento con liraglutida, se prevé que el 86,2% de los pacientes con respuesta inicial rápida alcancen una pérdida de peso $\geq 5\%$ y que el 51% alcance una pérdida de peso $\geq 10\%$ después de 1 año de tratamiento. Se prevé que los pacientes con respuesta inicial rápida que completen 1 año de tratamiento pierdan una media del 11,2% de su peso corporal inicial (9,7% en hombres y 11,6% en mujeres). Para los pacientes que presentan una pérdida de peso $< 5\%$ tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutida, la proporción de pacientes que no consiguen experimentar una pérdida de peso $\geq 10\%$ tras 1 año es del 93,4%.

Control glicémico

El tratamiento con liraglutida mejora de forma significativa los parámetros glicémicos en subpoblaciones con normoglicemia, pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2. En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, desarrollaron menos diabetes mellitus tipo 2 los pacientes tratados con liraglutida que los tratados con placebo (0,2% frente a 1,1%). En comparación con los pacientes tratados con placebo, la pre-diabetes inicial desapareció en más

pacientes (69,2% frente a 32,7%). En la parte de 160 semanas del ensayo 1, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluada como tiempo de aparición. En la semana 160, durante el tratamiento, el 3% tratado con Saxenda y el 11% tratado con placebo fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. El tiempo estimado hasta el inicio de la diabetes mellitus tipo 2 para pacientes tratados con liraglutida 3.0 mg fue 2.7 veces más largo (con un intervalo de confianza del 95% de [1.9, 3.9]), y la razón de riesgo para el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 fue 0.2 para liraglutida versus placebo.

Factores de riesgo cardiometabólicos

El tratamiento con liraglutida mejoró significativamente la presión arterial sistólica y la circunferencia de la cintura en comparación con el placebo (tablas 4, 5 y 6).

Índice de Apnea-Hipopnea (sigla AHI, en inglés).

El tratamiento con liraglutida redujo significativamente la gravedad de la apnea obstructiva del sueño según lo evaluado por el cambio desde el inicio en el IAH en comparación con el placebo (tabla 7).

Tabla 4 Ensayo 1: Cambios desde el valor basal en el peso corporal, la glucemia y los parámetros cardiometabólicos en la semana 56

	Saxenda (N=2437)	Placebo (N=1225)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			
Base, kg (SD)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-
Cambio medio en la semana 56 % (95% CI)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Cambio medio en la semana 56, kg (95% CI)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 56,% (95% CI)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)
Proporción de pacientes que pierden > 10% de peso corporal en la semana 56,% (95% CI)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)
Glicemia y factores cardiometabólicos			
	Base	Cambio	Base Cambio
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6 -0,1
			-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/L	5,3	-0,4	5,3 -0,01
			-0,38** (-0,42; -0,35)
Presión sanguínea sistólica, mmHg	123,0	-4,3	123,3 -1,5
			-2,8** (-3,6; -2,1)
Presión sanguínea diastólica, mmHg	78,7	-2,7	78,9 -1,8
			-0,9* (-1,4; -

mmHg					0,4)
Circunferencia de la cintura, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Conjunto de análisis completo. Para el peso corporal, HbA1c, FPG, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores basales son medias, los cambios desde el valor basal en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias de tratamiento estimadas. Para las proporciones de pacientes que pierden ≥ 5 / $> 10\%$ de peso corporal, se presentan los "odds ratios" estimados. Los valores faltantes posteriores a la línea de base se imputaron usando la última observación llevada adelante. * p < 0,05. ** p < 0,0001. CI = intervalo de confianza. FPG = glucosa plasmática en ayunas. SD = desviación estándar.

Tabla 5 Ensayo 1: Cambios con respecto al valor basal en el peso corporal, la glucemia y los parámetros cardiometabólicos en la semana 160

	Saxenda (N=1472)		Placebo (N=738)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Base, kg (SD)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Cambio medio en la semana 160, % (95% CI)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Cambio medio en la semana 160, kg (95% CI)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 160, % (95% CI)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 160, % (95% CI)	24,4		9,5		3,1** (2,3; 4,1)
Glicemia y factores cardiometabólicos					
	Base	cambio	Base	cambio	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (0,24; -0,18)
FPG, mmol/L	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Presión sanguínea sistólica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Presión sanguínea diastólica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circunferencia de la cintura, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Conjunto de análisis completo. Para el peso corporal, HbA1c, FPG, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores basales son medias, los cambios desde el valor basal en la semana 160 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 160 son diferencias de tratamiento estimadas. Para las proporciones de pacientes que pierden ≥ 5 / $> 10\%$ de peso corporal, se presentan los "odds ratios" estimados. Los valores faltantes posteriores

a la línea de base se imputaron usando la última observación llevada adelante. ** p <0,0001. CI = intervalo de confianza. FPG = glucosa plasmática en ayunas. SD = desviación estándar.

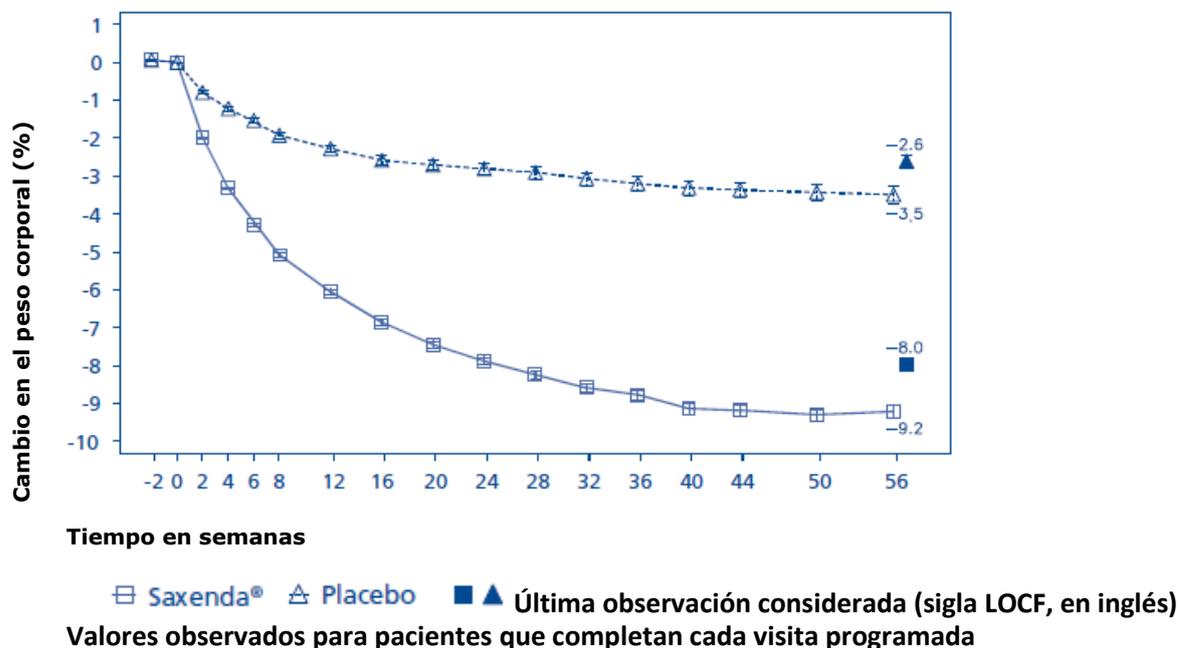


Figura 1 Cambio en el peso corporal inicial (%) con el tiempo en el ensayo 1 (0-56 semanas)

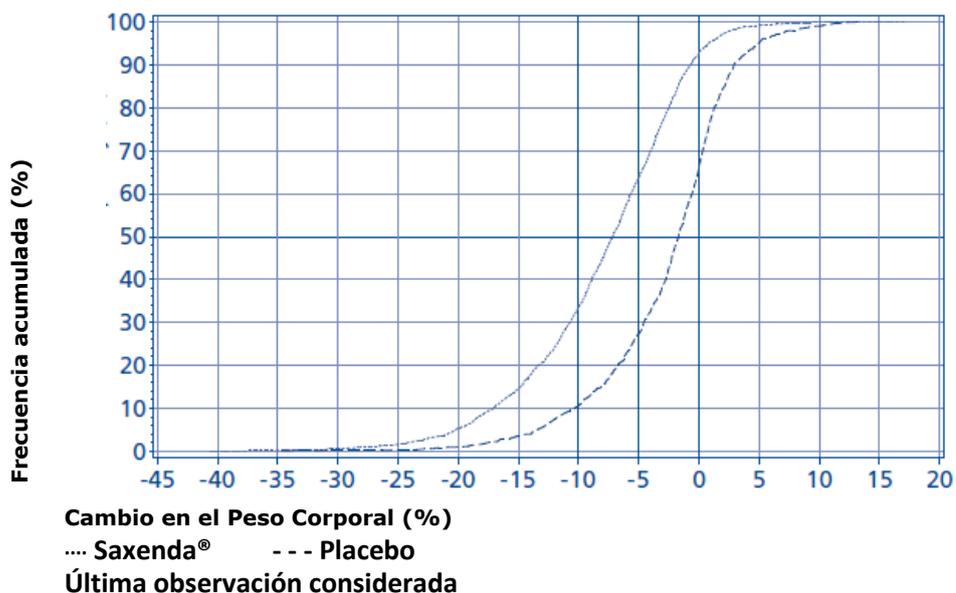


Figura 2 Distribución acumulada del cambio de peso (%) tras 56 semanas de tratamiento en el ensayo 1

Tabla 6 Ensayo 2: Cambios con respecto al valor basal en el peso corporal, la glucemia y los parámetros cardiometabólicos en la semana 56

	Saxenda (N=412)		Placebo (N=211)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Base, kg (SD)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Cambio medio a la semana 56, % (95% CI)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Cambio medio a la semana 56, kg (95% CI)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal a la semana 56, % (95% CI)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Proporción de pacientes que pierden > 10% de peso corporal a la semana 56, % (95% CI)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glicemia y factores cardiovasculares	Base	Cambio	Base	Cambio	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/L	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Presión sanguínea sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Presión sanguínea diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circunferencia de la cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Conjunto de análisis completo. Para el peso corporal, HbA_{1c}, FPG, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores basales son medias, los cambios desde el valor basal en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias de tratamiento estimadas. Para las proporciones de pacientes que pierden ≥5 / > 10% de peso corporal, se presentan los odds ratios estimados. Los valores faltantes posteriores a la línea de base se imputaron usando la última observación llevada adelante. * p <0,05. ** p <0,0001. CI = intervalo de confianza. FPG = glucosa plasmática en ayunas. SD = desviación estándar

Tabla 7 Ensayo 3: Cambios con respecto al valor basal en el peso corporal y el índice de apnea-hipopnea en la semana 32

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			

Base, kg (SD)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Cambio medio en la semana 32, % (95% CI)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Cambio medio en la semana 32, kg (95% CI)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal a la semana 32, % (95% CI)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 32, % (95% CI)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)
	Base	Cambio	Base
			Cambio
Índice de apnea-hipopnea, eventos / hora	-49,0	-12,2	49,3 -6,1 -6,1* (-11,0; -1,2)

Conjunto de análisis completo. Los valores basales son medias, los cambios con respecto al valor basal en la semana 32 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 32 son diferencias de tratamiento estimadas (IC 95%). Para las proporciones de pacientes que pierden $\geq 5\%$ / $> 10\%$ de peso corporal, se presentan los odds ratios estimados. Los valores faltantes posteriores a la línea de base se imputaron usando la última observación llevada adelante. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. CI = intervalo de confianza. SD = desviación estándar.

Tabla 8 Ensayo 4: Cambios desde el inicio en el peso corporal en la semana 56

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda vs. placebo
Base, kg (SD)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Cambio medio a la semana 56, % (95% CI)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Cambio medio a la semana 56, kg (95% CI)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (95% CI)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (95% CI)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Conjunto de análisis completo. Los valores iniciales son medias, los cambios desde el inicio en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias de tratamiento

estimadas. Para las proporciones de pacientes que pierden ≥ 5 / $> 10\%$ de peso corporal, se presentan los odds ratios estimados. Los valores faltantes posteriores a la línea de base se imputaron usando la última observación llevada adelante. ** $p < 0,0001$. CI = intervalo de confianza. SD = desviación estándar.

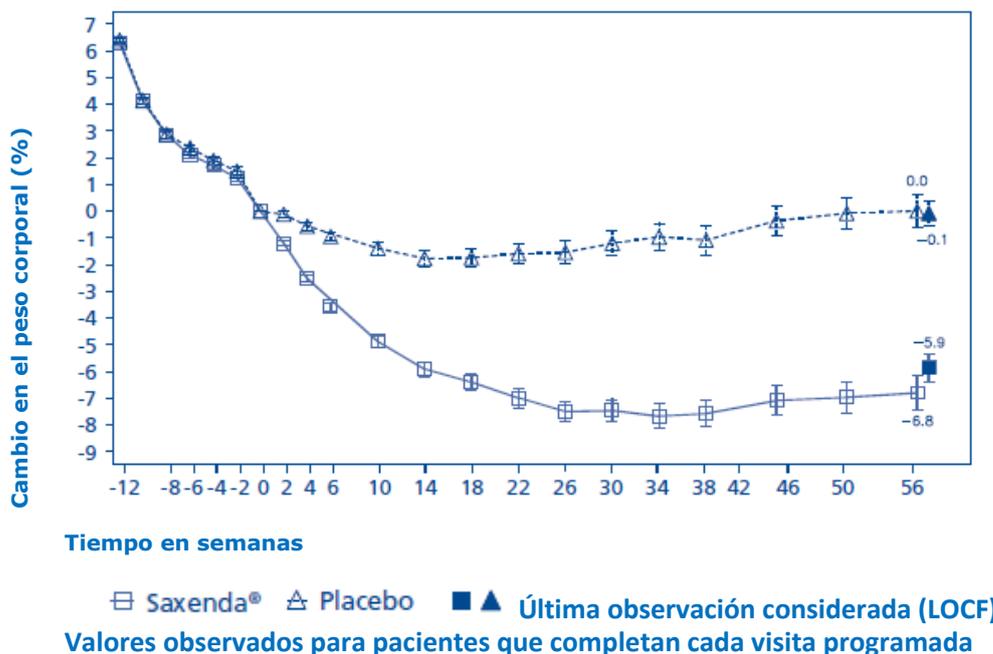


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4

Antes de la semana 0, el tratamiento de los pacientes consistía exclusivamente en una dieta baja en calorías y ejercicio. En la semana 0 los pacientes fueron aleatorizados para recibir Saxenda® o placebo.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los fármacos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-liraglutida tras el tratamiento con liraglutida. En los ensayos clínicos, el 2,5% de los pacientes tratados con liraglutida desarrolló anticuerpos anti-liraglutida. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutida.

Evaluación cardiovascular

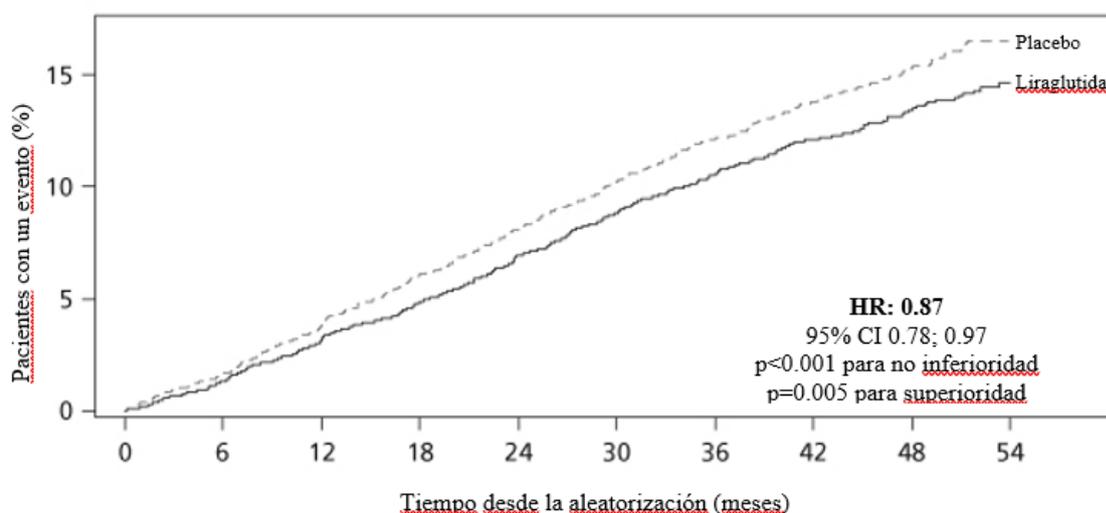
Un grupo de expertos independiente y externo se encargó de valorar los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (sigla MACE en inglés) y los definió como infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte cardiovascular. En todos los ensayos clínicos a largo plazo realizados con Saxenda®, se produjeron 6 MACE en pacientes tratados con liraglutida y 10 MACE en pacientes que recibieron placebo. La razón de riesgo y el IC 95% es 0,33 [0,12; 0,90] para liraglutida en comparación con placebo. En los ensayos clínicos de fase 3 se ha observado que liraglutida produce un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el valor inicial de 2,5 latidos por minuto (el valor varía entre los ensayos de 1,6 a 3,6 latidos

por minuto). La frecuencia cardiaca alcanzó su valor máximo después de 6 semanas aproximadamente. No se ha determinado el impacto clínico a largo plazo de este aumento medio de la frecuencia cardiaca. Este cambio en la frecuencia cardiaca fue reversible tras la interrupción del tratamiento con liraglutida (ver sección 4.4).

El ensayo "Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de criterios de valoración cardiovasculares" (LEADER) incluyó a 9.340 pacientes con diabetes tipo 2 que no estaba controlada de forma adecuada. La gran mayoría de estos pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida en una dosis diaria de hasta 1,8 mg (4.668) o placebo (4.672), ambos con un tratamiento estándar de base.

La duración de la exposición fue de entre 3,5 años y 5 años. La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m². La HbA_{1c} basal media fue de 8,7 con una mejora después de 3 años del 1,2% en pacientes asignados a liraglutida y del 0,8% en pacientes asignados a placebo. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.

Liraglutida redujo significativamente la tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (acontecimientos de la variable principal, MACE) frente a placebo (3,41 frente a 3,90 por 100 paciente-años de observación en los grupos de liraglutida y placebo respectivamente) con una disminución del riesgo del 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% IC]) (p=0,005) (ver figura 4).



	Pacientes en riesgo									
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Liraglutida	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: grupo de análisis completo

Figura 4: Serie de tiempo Kaplan Meier hasta el primer MACE – Población de FASPoblación pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Saxenda® en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la obesidad y del síndrome de Prader-Willi (ver sección 4.2 para información sobre el uso en población pediátrica).

En un ensayo doble ciego que comparó la eficacia y la seguridad de Saxenda versus placebo en la pérdida de peso en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con obesidad, Saxenda fue superior al placebo en la reducción de peso (evaluado como Puntaje de desviación estándar [SDS, por sus siglas en inglés] de IMC) después de 56 semanas de tratamiento (tabla 9).

Una mayor proporción de pacientes logró reducciones $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en el IMC con liraglutida que, con placebo, así como mayores reducciones en el IMC medio y el peso corporal (tabla 9). Después de 26 semanas de período de seguimiento del producto fuera de prueba, se observó un aumento de peso con liraglutida frente a placebo (tabla 9).

Tabla 9 Ensayo 4180: Cambios desde el inicio en el peso corporal y el IMC en la semana 56 y cambio en el IMC del SDS desde la semana 56 hasta la semana 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda placebo	vs.
IMC SDS				
Base, BMI SDS (SD)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)		
Cambio medio en la semana 56 (95% CI)	-0,23	-0,00	-0,22*	(-0,37; -0,08)
semana 56, IMC SDS (SD)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)		
Cambio medio de la semana 56 a la semana 82, IMC SDS (95% CI)	0,22	0,07	0,15**	(0,07; 0,23)
Peso corporal				
Base, kg (SD)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-	
Cambio medio a la semana 56, % (95% CI)	-2,65	2,37	-5,01**	(-7,63; 2,39)
Cambio medio a la semana 56, kg (95% CI)	-2,26	2,25	-4,50**	(-7,17; 1,84)
IMC				
Base, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-	

Cambio medio a la semana 56, kg/m ² (95% CI)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; 0,69)
Proporción de pacientes con ≥5% de reducción en el IMC basal en la semana 56,% (95% CI)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporción de pacientes con ≥10% de reducción en el IMC basal en la semana 56,% (95% CI)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Conjunto de análisis completo. Para el IMC SDS, el peso corporal y el IMC, los valores basales son medias, los cambios desde el valor basal en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias de tratamiento estimadas. Para el IMC SDS, el valor en la semana 56 son medias, los cambios de la semana 56 a la semana 82 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 82 son diferencias de tratamiento estimadas. Para las proporciones de pacientes que pierden ≥5% / ≥10% del IMC basal, se presentan los odds ratios estimados. Las observaciones que faltan se imputaron del brazo de placebo en base a un salto para hacer referencia al enfoque de imputación múltiple (x100).

* p <0,01, ** p <0,001. CI = intervalo de confianza. SD = desviación estándar.

Con base en la tolerabilidad, 103 pacientes (82,4%) aumentaron y permanecieron con una dosis de 3,0 mg, 11 pacientes (8,8%) escalaron y continuaron con una dosis de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y continuaron con una dosis de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) aumentaron y permanecieron con una dosis de 1,2 mg y 3 pacientes (2,4%) permanecieron con una dosis de 0.6 mg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea fue lenta, alcanzando su concentración máxima aproximadamente a las 11 horas tras su administración. La media de la concentración en estado estacionario de liraglutida ($ABC_{T/24}$) alcanzó aproximadamente los 31 nmol/l en pacientes obesos (IMC 30-40 kg/m²) tras la administración de 3,0 mg de liraglutida. La exposición a liraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio tras la administración subcutánea es de 20-25 L (para una persona que pesa unos 100 kg). Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%).

Biotransformación

Durante 24 horas tras la administración de una única dosis de [³H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma (≤9% y ≤5% de la exposición a radioactividad plasmática total).

Eliminación

Liraglutida se metaboliza endógenamente de un modo similar al de las grandes proteínas sin un órgano específico como ruta principal de eliminación. Tras una dosis de [³H]-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta en orina o heces. Únicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con liraglutida a través de orina o heces (6% y 5%, respectivamente). La radioactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6-8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios, respectivamente.

El clearance medio tras la administración por vía subcutánea de liraglutida es de aproximadamente 0,9-1,4 L/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un análisis de datos farmacocinéticos de la población de pacientes obesos y con sobrepeso (entre 18 y 82 años). No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Sexo

Según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población, las mujeres tienen un clearance de liraglutida ajustado al peso que es inferior en un 24% al de los hombres. Según los datos de respuesta a la exposición, no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo del paciente.

Origen étnico

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

Peso corporal

La exposición a liraglutida disminuye con un aumento del peso corporal inicial. La dosis diaria de 3,0 mg de liraglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas sobre el rango de pesos de 60-234 kg cuya respuesta a la exposición se evaluó en los ensayos clínicos. No se estudió la exposición a liraglutida en pacientes con un peso corporal superior a los 234 kg.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó un 13-23% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh >9).

Insuficiencia renal

La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal en un ensayo

de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina CrCl 50-80 mL/min), moderada (CrCl 30-50 mL/min) y grave (CrCl <30 mL/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de liraglutida 3,0 mg se evaluaron en estudios clínicos para pacientes adolescentes con obesidad de 12 a menos de 18 años (134 pacientes, peso corporal 62 - 178 kg). La exposición a liraglutida en adolescentes (de 12 años a menos de 18 años) fue similar a la de adultos con obesidad.

Las propiedades farmacocinéticas también se evaluaron en un estudio de farmacología clínica en la población pediátrica con obesidad de 7-11 años (13 pacientes, peso corporal 54-87 kg) respectivamente.

Se descubrió que la exposición asociada con 3,0 mg de liraglutida es comparable entre los niños de 7 a 11 años, adolescentes y pacientes adultos, después de la corrección del peso corporal.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Saxenda en niños menores de 12 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. Particularidades Farmacéuticas

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidratado, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Vida Útil

Ver fecha de vencimiento en el estuche

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (2°C - 8°C). No congelar. Conservar lejos del elemento refrigerante.

Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en refrigeración (2°C - 8°C). El producto debe ser desechado 1 mes después de su primer uso.

Conservar el dispositivo con la tapa puesta para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/poliisopreno) dentro de un dispositivo prellenado desechable multidosis hecho de polipropileno, poliacetal, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Cada dispositivo contiene 3 mL de solución pudiendo suministrar dosis de 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg y 3,0 mg.

Envases con 1, 3 o 5 dispositivos prellenados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro.

Saxenda® no se debe utilizar si se ha congelado.

El dispositivo está diseñado para su utilización con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud y tan delgadas como 32G.

Las agujas no están incluidas en el envase.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se deberá realizar de acuerdo con la normativa local.

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

©2021

Novo Nordisk A/S

Instrucciones de uso de Saxenda® solución inyectable de 6 mg/mL en dispositivo prellenado

Lea cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar su dispositivo prellenado Saxenda®.

No utilice el dispositivo si no ha sido debidamente instruido por su médico o enfermera.

Comience revisando el dispositivo para **asegurarse de que contenga Saxenda® 6 mg/mL**, luego vea las ilustraciones que aparecen a continuación para conocer las diferentes partes del dispositivo y la aguja.

Si es invidente o tiene dificultades para ver y no puede leer el contador de dosis del dispositivo, no lo use sin ayuda. Pida ayuda a alguien con buena vista que esté capacitado para usar el dispositivo prellenado Saxenda®.

Su dispositivo viene prellenado para administración con dosificador único. Contiene 18 mg de liraglutida, y administra dosis de 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg y 3,0 mg. Su dispositivo está diseñado para ser usado con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm y tan delgadas como 32G.

Las agujas no están incluidas en el empaque.

△ Información importante

Preste especial atención a estas notas, dado que son importantes para el uso seguro del dispositivo.

Dispositivo prellenado y etiqueta de Saxenda® (ejemplo)



1. Prepare su dispositivo con una aguja nueva.

- **Verifique el nombre y el código de color** de su dispositivo para asegurarse de que contenga Saxenda®. Esto tiene especial importancia si usa varios tipos de medicamentos inyectables. Utilizar el medicamento incorrecto puede causar daños a su salud.
- **Retire la tapa del dispositivo.**
- **Revise que la solución sea transparente** e incolora. Observe a través de la ventana del dispositivo. Si la solución se ve turbia, no

<p>use el dispositivo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Tome una aguja nueva y desprenda la lengüeta de papel.
<ul style="list-style-type: none"> • Empuje la aguja en posición recta en el dispositivo. Gírela hasta que esté firme.
<ul style="list-style-type: none"> • Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para después. La necesitará después de la inyección para retirar la aguja del dispositivo de forma segura.
<ul style="list-style-type: none"> • Retire la tapa interior de la aguja y deséchela. Si trata de volver a colocarla, puede pincharse accidentalmente con la aguja. Puede aparecer una gota de la solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero de todas maneras debe revisar el flujo de la solución si usa un dispositivo nuevo. No coloque una aguja nueva en el dispositivo hasta que esté listo para administrarse la inyección. <p>△ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. Así puede prevenir las agujas obstruidas, contaminación, infecciones y dosis inexactas.</p> <p>△ Nunca use agujas que estén dobladas o dañadas.</p>
<p>2. Verifique el flujo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes de inyectarse por primera vez con un dispositivo nuevo, verifique el flujo. Si el dispositivo ya está en uso, vaya al paso 3 <i>Seleccionar la dosis</i>. • Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis muestre el símbolo de verificación de flujo (" ").
<ul style="list-style-type: none"> • Sostenga el dispositivo con la aguja orientada hacia arriba. Mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis vuelva a 0. El 0 debe alinearse con el indicador de dosis. En la punta de la aguja debería aparecer una gota de solución. Es posible que quede una pequeña gota en la punta de la aguja, pero no se inyectará. Si no aparece la gota, repita el paso 2 <i>Verifique el flujo</i> hasta 6 veces. Si aun así la gota no aparece, cambie la aguja y repita el paso 2 <i>Verifique el flujo</i> una vez más. Si la gota de solución sigue sin aparecer, deseche el dispositivo y use uno nuevo. <p>△ Asegúrese siempre de que aparezca la gota en la punta de la aguja antes de usar un dispositivo nuevo por primera vez. Esto verifica el flujo de la solución. Si no aparece ninguna gota no se inyectará ningún medicamento, aun cuando el contador de dosis pueda moverse. Esto puede indicar que la aguja está obstruida o dañada. Si no verifica el flujo antes de la primera inyección con cada dispositivo nuevo, no recibirá la dosis prescrita y el efecto deseado de Saxenda®.</p>
<p>3. Seleccione la dosis</p>

- **Gire el selector de dosis hasta que el contador de dosis le indique la dosis (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg o 3,0 mg).** Si selecciona una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás para corregir la dosis. El dispositivo permite seleccionar hasta 3,0 mg.

El selector de dosis cambia la dosis. El contador de dosis y el indicador de dosis únicamente muestran los mg seleccionados por dosis.

Puede seleccionar hasta 3,0 unidades por dosis. Cuando el dispositivo contiene menos de 3,0 mg, el contador de dosis se detiene antes de indicar 3,0.

El selector de dosis suena con un clic distinto cuando se gira hacia adelante, se gira hacia atrás o supera el número de mg restantes. No cuente los sonidos (clics) que emite el dispositivo.

- △ **Siempre use el contador de dosis y el indicador de dosis para ver cuántos mg seleccionó antes de inyectar el medicamento.**

No cuente los sonidos (clics) que emite el dispositivo.

No use la escala del dispositivo. La escala solo le indica, de manera aproximada, cuánta solución queda en el dispositivo.

Solo se deben seleccionar dosis de 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg o 3,0 mg con el selector de dosis. La dosis seleccionada debe alinearse de manera precisa con el indicador de dosis para verificar que reciba la dosis correcta.

¿Cuánta solución queda?

- La **escala del dispositivo** le muestra **aproximadamente** cuánta solución queda en el dispositivo.

- **Para saber de forma precisa cuánta solución queda, use el contador de dosis:**
Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga.**
Si muestra 3,0, **significa que quedan al menos 3,0 mg** en el dispositivo. Si el **contador de dosis se detiene antes de 3,0 mg**, quiere decir que no queda suficiente solución para una dosis completa de 3,0 mg.

Si necesita más medicamento del que queda en el dispositivo

Solo puede dividir la dosis entre su dispositivo actual y uno nuevo si su médico o una enfermera le enseña o se lo aconseja. Use una calculadora para planificar las dosis de acuerdo a lo indicado por su médico o enfermera.

- △ **Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente.** Si no está seguro de cómo dividir la dosis con dos dispositivos, seleccione la dosis que necesita con un dispositivo nuevo e inyéctela.

4. Inyecte la dosis

<ul style="list-style-type: none">• Inserte la aguja en la piel tal como su médico o enfermera le han mostrado.• Asegúrese de que pueda ver el contador de dosis. No cubra el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.
<ul style="list-style-type: none">• Mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis indique 0. El 0 debe alinearse con el indicador de dosis. Es posible que escuche o sienta un clic.
<ul style="list-style-type: none">• Mantenga la aguja en su piel hasta que el contador de dosis vuelva a 0 y cuenta lentamente hasta 6 antes de extraer la aguja.• Si extrae la aguja antes, observará que un chorro de solución sale de la punta de la aguja, Si eso ocurre, no se administrará la dosis completa.
<ul style="list-style-type: none">• Retire la aguja de la piel. Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione levemente. No frote el área. Es posible que vea una gota de solución en la punta de la aguja después de inyectar. Esto es normal y no tiene efecto sobre su dosis que acaba de recibir. <p>△ Siempre observe el contador de dosis para saber cuántos mg inyecta. Mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis indique 0.</p> <p>Cómo identificar una aguja obstruida o dañada</p> <ul style="list-style-type: none">• Si no aparece 0 en el contador de dosis después de presionar continuamente el botón dosificador, puede haber usado una aguja obstruida o dañada.• En este caso, usted no recibió ningún medicamento, aunque el contador de dosis se haya movido desde la dosis inicial cargada. <p>Cómo manejar una aguja obstruida o dañada Cambie la aguja como se describe en el paso 5 <i>Después de la inyección</i> y repita todos los pasos desde el paso 1 <i>Prepare el dispositivo con una aguja nueva</i>. Verifique que ha seleccionado la dosis completa que necesita.</p> <p>Nunca toque el contador de dosis cuando se inyecte. Esto puede interrumpir la inyección.</p>
5. Después de la inyección
<ul style="list-style-type: none">• Guíe la punta de la aguja hacia adentro de la tapa exterior de la aguja sobre una superficie plana sin tocar la aguja ni la tapa exterior.
<ul style="list-style-type: none">• Una vez cubierta la aguja, empuje cuidadosamente la tapa exterior de la aguja.

<ul style="list-style-type: none">• Desenrosque la aguja y deséchela con cuidado.
<ul style="list-style-type: none">• Ponga la tapa del dispositivo después de cada uso para proteger la solución de la luz. <p>Siempre deseche la aguja después de cada inyección para asegurar que sus inyecciones sean cómodas y evitar que las agujas se obstruyan. Si la aguja está obstruida, no inyectará el medicamento.</p> <p>Cuando el dispositivo esté vacío, arrójelo a la basura sin la aguja según las instrucciones de su médico, enfermera, farmacéutico o autoridades locales.</p> <p>△ Nunca trate de volver a colocar la tapa interior de la aguja. Podría pincharse con ella.</p> <p>△ Siempre retire la aguja del dispositivo después de cada inyección. Así puede evitar agujas obstruidas, contaminación, infección, pérdida de solución y dosis inexactas.</p>
<p>△ Información adicional importante</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantenga siempre el dispositivo y las agujas fuera del alcance de otras personas, en especial de los niños.• Nunca comparta su dispositivo ni sus agujas con otras personas.• Las personas que atienden a los pacientes deben ser extremadamente cuidadosas al manipular agujas usadas para evitar pinchazos e infecciones cruzadas.
<p>Cuidado del dispositivo</p> <ul style="list-style-type: none">• No deje el dispositivo en el automóvil ni en otros lugares donde pueda calentarse o enfriarse demasiado.• No inyecte Saxenda® si el producto ha sido congelado. Si lo hace, es posible que el medicamento no tenga el efecto deseado.• No exponga el dispositivo al polvo, la suciedad o a líquidos.• No lave, remoje o lubrique el dispositivo. Si fuese necesario, límpielo con un paño humedecido con detergente suave.• No deje caer su dispositivo ni lo golpee contra superficies duras. Si se cae o sospecha que hay algún problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de la solución antes de inyectarse.• No trate de rellenar el dispositivo. Cuando esté vacío, debe desecharlo.• No trate de reparar el dispositivo ni de desarmarlo.