

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

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

4. DATOS CLÍNICOS

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 glucemia (prediabetes 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 (≥ 12 años)

Saxenda se puede utilizar en combinación a una nutrición saludable y a un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adolescentes desde 12 años en adelante con:

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

El tratamiento con una dosis de 3,0 mg/día o una dosis máxima tolerada con Saxenda se debe interrumpir y reevaluar si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 4% de su IMC o de la puntuación del IMC z.

*IMC del IOTF (por sus siglas en inglés) de puntos de corte para la obesidad por sexo entre 12-18 años (ver tabla 1):

Tabla 1 IMC del IOTF de puntos de corte para obesidad por sexo entre 12-18 años

Edad (años)	IMC correspondiente a 30 kg/m ² para adultos por puntos de corte internacionales.	
	Hombres	Mujeres
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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 que mejore 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 de mantenimiento	3,0 mg	

Adolescentes (≥ 12 años)

Para adolescentes desde 12 años hasta menos de 18 años se debe seguir un aumento gradual de la dosis como en adultos (ver tabla 2). La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se alcance la dosis máxima tolerada. No se recomiendan dosis diarias mayores de 3,0 mg.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 12 horas de la hora de administración habitual, el paciente se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe inyectar una dosis adicional o aumentarla 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 hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de insulina o secretagogos de insulina (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante 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 (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se recomienda utilizar Saxenda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento 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

No se requiere ajuste de dosis en adolescentes de 12 años en adelante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Saxenda en niños menores de 12 años (ver sección 5.1).

Forma 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 sobre la misma hora del día, una vez se haya elegido el momento más conveniente del día para ello.

Para consultar más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de 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 las 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 de 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 colelitiasis 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 colelitiasis y, por consiguiente de colecistitis, solo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutida. La colelitiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

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

Frecuencia cardíaca

En ensayos clínicos se ha observado que liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardíaca (ver sección 5.1). La frecuencia cardíaca 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 cardíaca (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 cardíaca en reposo.

Deshidratación

Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo 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.

Hipoglucemia 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 hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Población pediátrica

Se han notificado episodios clínicamente significativos de hipoglucemia en adolescentes (≥ 12 años) tratados con liraglutida. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la hipoglucemia y las acciones pertinentes.

Hiperoglucemia en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina

No se debe utilizar Saxenda como un sustituto de insulina en pacientes con diabetes mellitus. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Excipientes

Saxenda contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento 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, ($AUC_{0-300 \text{ min}}$ 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 han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina se recomienda un control de la Razón Internacional Normalizada (INR) 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 $C_{máx}$ de paracetamol y un retraso en el $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de atorvastatina y el $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de griseofulvina y el $t_{máx}$ medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina ni de 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 AUC 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 el AUC 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.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

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 quedarse embarazada o si se produce un embarazo.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos 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, se pueden experimentar mareos principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento con Saxenda. Si se sufren mareos se debe conducir o utilizar máquinas con precaución.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Se evaluó la seguridad de Saxenda en 5 ensayos doble ciegos controlados con placebo en los que participaron 5.813 pacientes adultos con obesidad o 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%) (ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en adultos. Las reacciones adversas figuran en la lista según la clasificación por órganos y sistemas 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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia		
Trastornos cardiacos			Taquicardia	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis*** Retraso del vaciamiento gástrico****	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección Astenia Fatiga	Malestar	
Exploraciones complementarias		Lipasa elevada Amilasa elevada		

*Se notificaron casos de hipoglucemia (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 la sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.

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

***Ver sección 4.4.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipoglucemia 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.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

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

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina y liraglutida 3,0 mg/día en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADOs (Antidiabéticos Orales), se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 1,5% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día. En este ensayo, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma $\leq 3,9$ mmol/l acompañados de síntomas) en el 47,2% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 51,8% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática en el 60,9% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 60,0% de los pacientes tratados con placebo.

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 de tratamiento 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 (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Saxenda.

Fallo renal agudo

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de fallo renal agudo. 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 su mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Saxenda.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo clínico en adolescentes de 12 años hasta menos de 18 años con obesidad, en el que 125 pacientes han sido tratados con Saxenda durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad fueron comparables a las observadas en la población adulta. Se produjeron vómitos con el doble de frecuencia en comparación con adultos.

El porcentaje de pacientes que notificaron al menos un episodio de hipoglucemia clínicamente relevante fue mayor con liraglutida (1,6%) en comparación con placebo (0,8%). No se produjeron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo clínico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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, 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 del 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 de acción exacto 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 la saciedad y redujo las señales de hambre principales que permitieron perder peso.

Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas del corazón, sistema vascular, sistema inmunitario y riñones. En modelos de ratón con 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 forma glucosa-dependiente, lo que reduce la glucosa en ayunas y posprandial. El efecto hipoglucemiante es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normogluceemia. Los ensayos clínicos sugieren que liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según HOMA-B y la relación proinsulina/insulina.

Eficacia clínica y seguridad

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 ciego 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 asesoramiento sobre el ejercicio.
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 dieta y ejercicio solamente o en metformina, una sulfonilurea o una glitazona en monoterapia, 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 con obesidad o 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 4–6). 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, fue mayor el número de pacientes que mantuvieron la pérdida de peso alcanzada con anterioridad al inicio del tratamiento con liraglutida que con placebo (81,4% y 48,9%, respectivamente). Los datos específicos sobre la pérdida de peso, los pacientes que respondieron al tratamiento, la evolución temporal y la distribución acumulada del cambio de peso (%) correspondientes a los ensayos 1–4 aparecen en las tablas 4–8 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 glucémico

El tratamiento con liraglutida mejora de forma significativa los parámetros glucémicos en subpoblaciones con normoglucemia, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, pocos pacientes tratados con liraglutida habían desarrollado diabetes mellitus de tipo 2 en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,2% frente a 1,1%). Un mayor número de pacientes con prediabetes al inicio del estudio la habían revertido en comparación con los pacientes tratados con placebo (69,2% frente a 32,7%). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con aparición de diabetes mellitus tipo 2 evaluada como tiempo hasta la aparición. En la semana 160, durante el tratamiento, se diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 al 3% de los pacientes tratados con Saxenda y al 11% de los tratados con placebo. El tiempo estimado hasta la aparición de diabetes mellitus tipo 2 para los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg fue 2,7 veces mayor (con un intervalo de confianza del 95 % de [1,9, 3,9]), y el cociente de riesgo (hazard ratio) para el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 fue de 0,2 para liraglutida frente a placebo.

Factores de riesgo cardiometabólicos

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

Índice de Apnea-Hipopnea (IAH)

El tratamiento con liraglutida reduce de manera significativa la gravedad de la apnea obstructiva del sueño como indica el cambio con respecto al nivel basal del IAH frente a placebo (tabla 7).

Tabla 4 Ensayo 1: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=2437)	Placebo (N=1225)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			
Valor inicial, kg (DS)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)

	Saxenda (N=2437)		Placebo (N=1225)		Saxenda vs. placebo
Glucemia y factores cardiometabólicos	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
GPA, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Presión arterial sistólica, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Presión arterial diastólica, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Perímetro de la cintura, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y perímetro de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5 / $>10\%$ de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 5 Ensayo 1: Cambios en el peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 160 respecto a los valores iniciales

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

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y perímetro de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 160 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 160 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5 / $>10\%$ de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

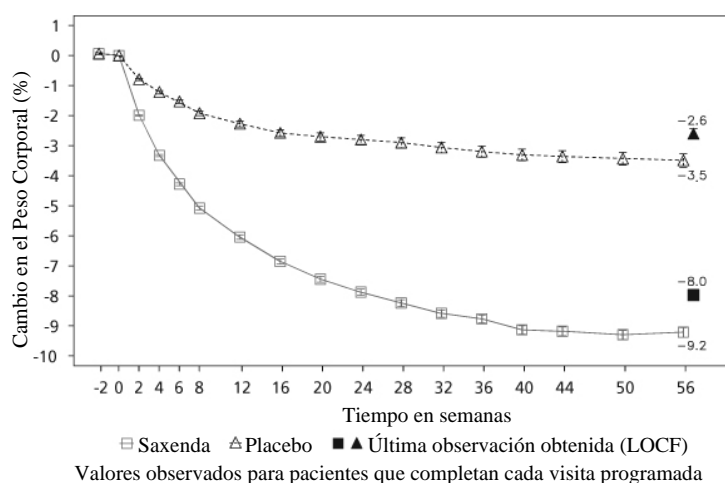


Figura 1 Cambio en el peso corporal inicial (%) con el tiempo en el ensayo 1 (0-56 semanas)

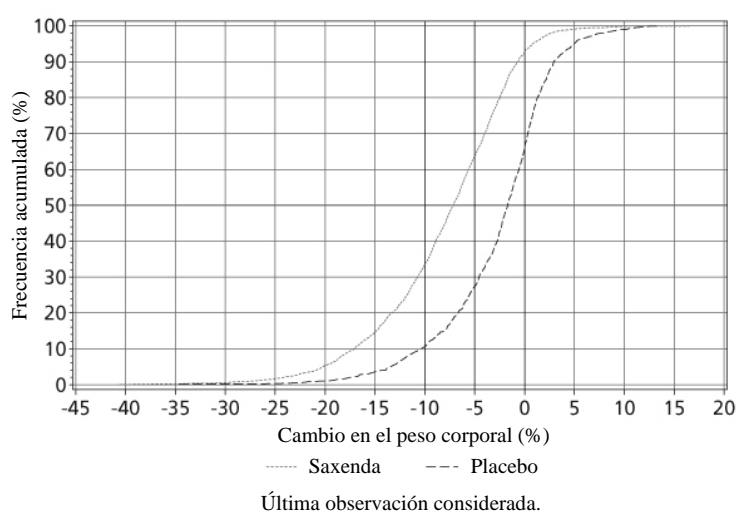


Figura 2 Distribución acumulada del cambio de peso (%) tras 56 semanas de tratamiento en el ensayo 1

Tabla 6 Ensayo 2: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=412)		Placebo (N=211)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Valor inicial, kg (DS)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Proporción de pacientes que pierden >10% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glucemia y factores cardiometabólicos					
	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
GPA, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)

	Saxenda (N=412)		Placebo (N=211)		Saxenda vs. placebo
Presión arterial diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Perímetro de la cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y perímetro de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5 / $>10\%$ de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 7 Ensayo 3: Cambios en peso corporal y en el Índice de Apnea-Hipopnea en la semana 32 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=180)		Placebo (N=179)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Valor inicial, kg (DS)	116,5 (23,0)		118,7 (25,4)		-
Cambio medio en la semana 32, % (IC 95%)	-5,7		-1,6		-4,2** (-5,2; -3,1)
Cambio medio en la semana 32, kg (IC 95%)	-6,8		-1,8		-4,9** (-6,2; -3,7)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	46,4		18,1		3,9** (2,4; 6,4)
Proporción de pacientes que pierden $>10\%$ de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	22,4		1,5		19,0** (5,7; 63,1)
	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
Índice de Apnea-Hipopnea, episodios/hora	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 32 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 32 son diferencias estimadas de tratamiento (IC 95%). Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5 / $>10\%$ de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

Tabla 8 Ensayo 4: Cambios en peso corporal en la semana 56 respecto al valor inicial

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

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5 / $>10\%$ de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

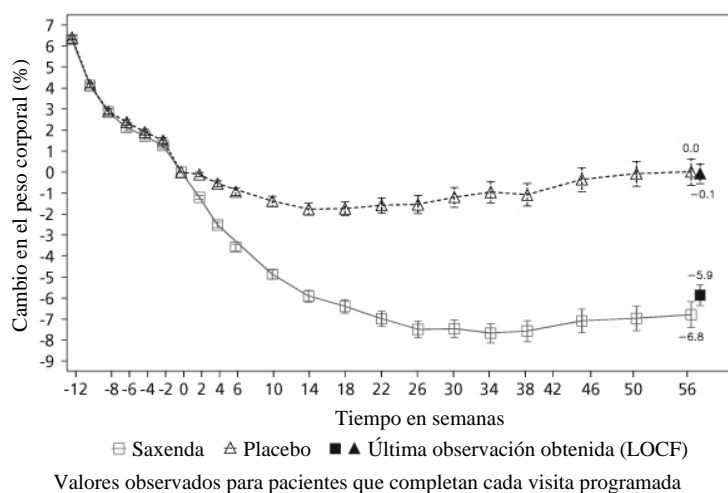


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4

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.

Immunogenicidad

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

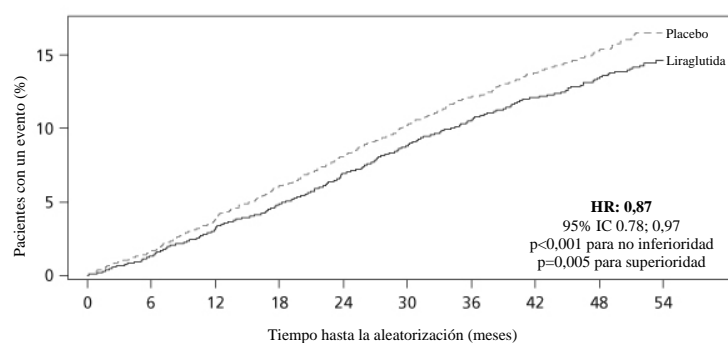
Evaluación cardiovascular

Un grupo de expertos independiente y externo se encargó de valorar los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) 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. El índice 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 cardíaca 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 cardíaca. Este cambio en la frecuencia cardíaca 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 variables 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. La variable primaria 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 primaria, 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

GCA: grupo completo de análisis.

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

Población 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico).

En un ensayo doble ciego comparando la eficacia y seguridad de Saxenda frente a placebo en la pérdida de peso en adolescentes con obesidad de 12 años en adelante, Saxenda fue superior a placebo en la reducción de peso (evaluado como Puntuación de la Desviación Estándar del IMC) después de 56 semanas de tratamiento (tabla 9).

Una mayor proporción de pacientes alcanzó reducciones del $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en el IMC con liraglutida que con placebo, además de mayores reducciones en la media del IMC y peso corporal (tabla 9). Se observó una ganancia de peso, después 26 semanas del periodo de seguimiento del producto una vez finalizado el ensayo con liraglutida vs placebo (tabla 9).

Tabla 9 Ensayo 4180: Cambios en peso corporal e IMC en la semana 56 respecto al valor inicial y cambios en el IMC SDS (por sus siglas en inglés) desde la semana 56 a la 82

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

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
IMC			
Valor inicial, kg/m ² (DS)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Cambio medio en la semana 56, kg/m ² (95% IC)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de IMC en la semana 56, % (95% IC)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporción de pacientes que pierden ≥10% de IMC en la semana 56, % (95% IC)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Grupo completo de análisis. Para IMC SDS, peso corporal e IMC, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Para el IMC SDS, el valor en la semana 56 son medias, para los cambios desde la semana 56 a la 82 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 82 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5/≥10% de IMC basal. La falta de valores se imputaron al grupo de placebo a una referencia múltiple (x100) del enfoque de imputación. *p<0,01, **p<0,001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

Basado en la tolerabilidad, 103 pacientes (82,4%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 3,0 mg, 11 pacientes (8,8%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 1,2 mg y 3 pacientes (2,4%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 0,6 mg. No se encontraron efectos en el crecimiento o en el desarrollo puberal tras 56 semanas de tratamiento.

Se llevó a cabo un estudio doble ciego de 16 semanas, abierto de 36 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de Saxenda en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi y obesidad. El estudio incluyó a 32 pacientes de entre 12 y <18 años de edad (parte A) y a 24 pacientes de entre 6 y <12 años de edad (parte B). Los pacientes fueron aleatorizados a 2:1 para recibir Saxenda o placebo. Los pacientes con un peso corporal inferior a 45 kg comenzaron el escalado con una dosis más baja; 0,3 mg en lugar de 0,6 mg y se escalaron hasta una dosis máxima de 2,4 mg. La diferencia estimada entre tratamientos en la media del IMC SDS fue similar con Saxenda y con placebo a las 16 semanas (parte A: -0,20 vs -0,13, parte B: -0,50 vs -0,44) y a las 52 semanas (parte A: -0,31 vs -0,17, parte B: -0,73 vs -0,67). No se observaron problemas de seguridad adicionales en el ensayo.

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 ($AUC_{\tau/24}$) alcanzó aproximadamente los 31 nmol/l en pacientes con obesidad (IMC 30–40 kg/m²) tras la administración de 3 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 aparente de distribución medio tras la administración subcutánea es de 20–25 l (para una persona que pesa unos 100 kg). Liraglutida se une en gran medida 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 ($\leq 9\%$ y $\leq 5\%$ de la exposición a radioactividad plasmática total).

Eliminación

Liraglutida se metaboliza endógenamente de un modo similar al de las proteínas grandes 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 radiactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6–8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios respectivamente.

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

Poblaciones especiales

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 con obesidad y 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 aclaramiento 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 con obesidad y sobrepeso de grupos de población blanca, negra, asiática, hispana y no hispana.

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 a 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%, 14%, 27% y 26%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50–80 ml/min), moderada (CrCl 30–50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis.

Población pediátrica

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

Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron también en un estudio de farmacología clínica en población pediátrica con obesidad con edades de 7-11 años (13 pacientes, peso corporal entre 54–87 kg) respectivamente. Se observó que la exposición asociada con 3,0 mg de liraglutida era comparable entre niños de 7 a 11 años de edad, adolescentes y adultos con obesidad tras la corrección por peso corporal.

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 (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad, pero sí un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de 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.

Liraglutida ocasionó un retraso en la maduración sexual en ratas jóvenes tanto en machos como hembras en exposiciones clínicas relevantes. Estos retrasos no tuvieron impacto en la fertilidad y la capacidad reproductiva en ambos sexos, o en la capacidad de las hembras de mantener el embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidrato

Propilenglicol

Fenol

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones 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.

6.3 Periodo de validez

30 meses

Después del primer uso: 1 mes

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar lejos del congelador.

Después del primer uso: conservar por debajo de 30 °C o en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y una hoja de caucho laminado (bromobutilo/poliisopreno) dentro de una pluma precargada desechable multidosis hecha de polipropileno, poliacetal, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Cada pluma 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 plumas precargadas.

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.

La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud y tan fina como de un calibre de hasta 32 G.

Las agujas no están incluidas.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/992/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2015
Fecha de la última renovación: 09/diciembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Dinamarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dinamarca

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada
liraglutida

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 ml contiene 6 mg de liraglutida. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma
3 plumas
5 plumas

Cada pluma contiene 3 ml de solución y puede suministrar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Las agujas no están incluidas

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No conservar la pluma con la aguja puesta
Para ser utilizado por una sola persona

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar la pluma 1 mes después del primer uso

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Después del primer uso, conservar la pluma por debajo de 30 °C o en nevera

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/992/001 1 x 3 ml
EU/1/15/992/002 3 x 3 ml
EU/1/15/992/003 5 x 3 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Saxenda

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Saxenda 6 mg/ml inyectable
liraglutida
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada liraglutida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Saxenda y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Saxenda
3. Cómo usar Saxenda
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Saxenda
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Saxenda y para qué se utiliza

Qué es Saxenda

Saxenda es un medicamento para perder peso que contiene el principio activo liraglutida. Es parecido a una hormona de origen natural llamada péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que se libera en el intestino después de comer. Saxenda actúa sobre los receptores del cerebro que controlan el apetito y le hacen sentirse más lleno y menos hambriento. De esta forma, puede ayudarle a comer menos y reducir su peso corporal.

Para qué se utiliza Saxenda

Saxenda se utiliza para perder peso junto a una dieta adecuada y la realización de ejercicio en adultos de más de 18 años con

- un IMC de 30 kg/m² o superior (obesidad) o
- un IMC de 27 kg/m² y hasta menos de 30 kg/m² (sobrepeso) y problemas de salud relacionados con el peso (como diabetes, presión arterial alta, niveles anormales de grasas en sangre o problemas respiratorios durante el sueño denominados “apnea obstructiva del sueño”).

El IMC (índice de masa corporal) es una medida del peso en relación con la altura.

Solo debe seguir utilizando Saxenda si ha perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial después de 12 semanas en tratamiento con una dosis diaria de 3,0 mg (ver sección 3). Consulte a su médico antes de continuar.

Saxenda se puede utilizar en combinación a una nutrición saludable y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adolescentes desde 12 años en adelante con:

- obesidad (diagnosticada por su médico)
- peso corporal superior a 60 kg

Solo debe seguir utilizando Saxenda si ha perdido al menos el 4% de su IMC después de 12 semanas en tratamiento con una dosis de 3,0 mg/día o dosis máxima tolerada (ver sección 3). Consulte a su médico antes de continuar.

Dieta y ejercicio

Su médico le pondrá una dieta y le indicará un programa de ejercicio, que deberá realizar mientras esté en tratamiento con Saxenda.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Saxenda

No use Saxenda

- si es alérgico a liraglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Saxenda.

El uso de Saxenda no está recomendado si padece insuficiencia cardíaca grave.

Hay poca experiencia con este medicamento en pacientes de 75 años en adelante. No está recomendado si tiene 75 años o más.

Hay poca experiencia con este medicamento en pacientes con problemas de riñón. Si padece una enfermedad de riñón o está en diálisis, consulte a su médico.

Hay poca experiencia con este medicamento en pacientes con problemas de hígado. Si tiene problemas de hígado, consulte a su médico.

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 si tiene una enfermedad inflamatoria intestinal.

Personas con diabetes

Si es diabético, no utilice Saxenda como sustituto de la insulina.

Inflamación del páncreas

Consulte a su médico si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Inflamación de la vesícula y cálculos biliares

Si pierde mucho peso, corre el riesgo de desarrollar cálculos biliares y como consecuencia, inflamación de la vesícula. Deje de utilizar Saxenda y contacte con su médico inmediatamente si experimenta dolor intenso en la parte superior del abdomen, generalmente peor en el lado derecho, debajo de las costillas. El dolor se puede sentir hasta la espalda o el hombro derecho. Ver sección 4.

Enfermedad tiroidea

Consulte a su médico si tiene enfermedad tiroidea, incluyendo nódulos tiroideos y agrandamiento de la glándula tiroidea.

Frecuencia cardíaca

Consulte a su médico si tiene palpitaciones (es consciente del latido de su corazón) o si tiene una sensación de aceleración del pulso en reposo durante el tratamiento con Saxenda.

Pérdida de líquidos y deshidratación

Al iniciar el tratamiento con Saxenda, es posible que pierda líquidos o se deshidrate. Esto puede deberse a la aparición de náuseas, vómitos y diarrea. Es importante evitar la deshidratación bebiendo mucho líquido. Si tiene alguna duda o pregunta, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Ver sección 4.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Saxenda

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si:

- toma medicamentos para la diabetes llamados “sulfonilureas” (como glimepirida o glibenclamida) o si se está administrando insulina. Su nivel de azúcar en sangre puede bajar (hipoglucemia) si utiliza estos medicamentos con Saxenda. Su médico puede ajustar la dosis de su medicación para la diabetes para que no sufra episodios de hipoglucemia. Ver sección 4 para consultar los síntomas de aviso de una bajada de azúcar en sangre. Si ajusta su dosis de insulina su médico le puede recomendar controlar su nivel de azúcar en sangre de manera más frecuente.
- toma warfarina u otros medicamentos por vía oral que reducen la coagulación de la sangre (anticoagulantes). Pueden ser necesarios análisis de sangre más frecuentes para determinar la capacidad de coagulación de su sangre.

Embarazo y lactancia

No use Saxenda si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, porque se desconoce si Saxenda puede afectar al feto.

Si está usando Saxenda, debe evitar la lactancia, ya que se desconoce si Saxenda se excreta en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Saxenda afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Algunos pacientes pueden sentir mareos cuando toman Saxenda principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento (ver sección “**Posibles efectos adversos**”). Si siente mareos tenga mucho cuidado al conducir o utilizar máquinas. Si necesita más información, consulte a su médico.

Información importante sobre alguno de los componentes de Saxenda

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Saxenda

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Su médico le pondrá una dieta y le indicará un programa de ejercicio, que deberá realizar mientras esté en tratamiento con Saxenda.

Cuánto inyectarse

Adultos

El tratamiento se iniciará con una dosis baja que aumentará gradualmente durante las cinco primeras semanas de tratamiento.

- Cuando comience a utilizar Saxenda, la dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día, durante al menos una semana.
- Su médico le indicará que aumente gradualmente la dosis por lo general 0,6 mg cada semana hasta llegar a la dosis recomendada de 3,0 mg una vez al día.

Su médico le indicará la cantidad de Saxenda que debe utilizar cada semana. Normalmente, se le indicará que siga la siguiente tabla.

Semana	Dosis inyectada
Semana 1	0,6 mg una vez al día
Semana 2	1,2 mg una vez al día
Semana 3	1,8 mg una vez al día
Semana 4	2,4 mg una vez al día
Semana 5 en adelante	3,0 mg una vez al día

Una vez alcanzada la dosis recomendada de 3,0 mg en la semana 5 de tratamiento, siga utilizando esta dosis hasta que finalice el periodo de tratamiento. No aumente más la dosis.

Su médico evaluará el tratamiento de forma periódica.

Adolescentes (≥ 12 años)

Para adolescentes desde 12 años hasta menos de 18 años se debe seguir un aumento gradual de la dosis como en adultos (ver arriba la tabla para adultos). La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se alcance la dosis máxima tolerada. No se recomiendan dosis diarias mayores de 3,0 mg.

Cómo y cuándo utilizar Saxenda

- Antes de utilizar la pluma por primera vez, su médico o enfermero le mostrarán cómo utilizarla.
- Puede utilizar Saxenda a cualquier hora del día, con o sin alimento y bebida.
- Utilice Saxenda aproximadamente a la misma hora todos los días: elija la hora que más le convenga.

Dónde inyectarse

Saxenda se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea).

- Las mejores zonas para la inyección son la zona del abdomen, la parte frontal del muslo o la parte superior del brazo.
- No se inyecte en una vena o en un músculo.

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

Personas con diabetes

Informe a su médico si tiene diabetes. Su médico puede ajustar la dosis de su medicación para la diabetes para que no sufra episodios de hipoglucemia.

- No mezcle Saxenda con otros medicamentos inyectables (por ejemplo, insulinas).
- No utilice Saxenda en combinación con otros medicamentos que contengan agonistas del receptor de GLP-1 (como exenatida o lixisenatida).

Si usa más Saxenda del que debe

Si usa más Saxenda del que debe, hable con un médico o vaya inmediatamente a un hospital. Lleve con usted el envase del medicamento. Puede que necesite tratamiento médico. Podrían producirse los siguientes efectos:

- náuseas
- vómitos
- nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia). Consulte los síntomas de aviso de una bajada de azúcar en sangre en “Efectos adversos frecuentes”.

Si olvidó usar Saxenda

- Si olvida una dosis y se acuerda de ello durante las 12 horas siguientes desde que generalmente se inyecta la dosis, inyéctese tan pronto como se acuerde.
- Sin embargo, si han pasado más de 12 horas desde que debería haber usado Saxenda, sátese la dosis olvidada e inyéctese la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual.
- No use una dosis doble ni aumente la dosis del día siguiente para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Saxenda

No interrumpa el tratamiento con Saxenda sin consultar a su médico.

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

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 graves

Pocas veces se han notificado reacciones alérgicas graves (anafilaxia) en pacientes que utilizan Saxenda. Acuda a su médico inmediatamente si tiene síntomas tales como problemas respiratorios, hinchazón de la cara y la garganta, y palpitaciones.

Con muy poca frecuencia se han notificado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes que utilizan Saxenda. La pancreatitis es una enfermedad grave y potencialmente mortal. Deje de usar Saxenda y contacte con su médico inmediatamente si 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 frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza; suelen desaparecer tras pocos días o semanas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Problemas que afectan al estómago y a los intestinos como indigestión (dispepsia), inflamación del revestimiento del estómago (gastritis), malestar estomacal, dolor en la parte superior del estómago, ardor de estómago, sensación de hinchazón, gases (flatulencia), eructos y sequedad de boca
- Sensación de debilidad o cansancio
- Alteraciones en el sentido del gusto
- Mareos

- Dificultad para dormir (insomnio). Normalmente se produce durante los 3 primeros meses de tratamiento
- Cálculos biliares
- Sarpullido
- Reacciones en el lugar de inyección (como moratones, dolor, irritación, picor y sarpullido)
- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia). Los síntomas de aviso de una bajada de azúcar en sangre 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
- Aumento de las enzimas pancreáticas, como lipasa y amilasa.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Pérdida de líquidos (deshidratación). Esto es más probable que ocurra al principio del tratamiento y puede ser debido a los vómitos, náuseas y diarrea
- Retraso en el vaciamiento gástrico
- Vesícula biliar inflamada
- Reacciones alérgicas incluidas las erupciones cutáneas
- Sensación de malestar general
- Pulso más rápido.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Función renal reducida
- Fallo renal agudo. Entre los síntomas se pueden incluir la reducción en el volumen urinario, sabor metálico en la boca y facilidad para desarrollar hematomas (moratones).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Saxenda

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

No utilice Saxenda después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma y en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes del primer uso:

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

Cuando empiece a utilizar la pluma:

Puede conservar la pluma durante un mes si la mantiene por debajo de 30 °C o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Mantener alejado del congelador.

Cuando no se utilice, conserve la pluma 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.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Saxenda

- El principio activo es liraglutida. 1 ml de solución inyectable contiene 6 mg de liraglutida. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida.
- Los demás componentes son fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Saxenda se suministra como una solución inyectable transparente e incolora o casi incolora en una pluma precargada. Cada pluma contiene 3 ml de solución y puede administrar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg.

Saxenda está disponible en envases de 1, 3 o 5 plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Las agujas no están incluidas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Instrucciones de uso de Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada

Lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma precargada Saxenda.

No utilice la pluma sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.

Empiece comprobando la pluma para **asegurarse de que contiene Saxenda 6 mg/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la pluma y la aguja.

Si es invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté formada en el uso de la pluma precargada Saxenda.

Su pluma es una pluma precargada dosificadora. 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. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud y tan fina como de un calibre de hasta 32 G.

Las agujas no están incluidas en el envase.

⚠ Información importante

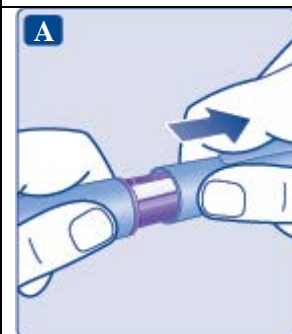
Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso seguro de la pluma.








**Saxenda pluma precargada y
aguja (ejemplo)**



1 Preparación de la pluma con una aguja nueva

- **Compruebe el nombre y el color de la etiqueta** de su pluma para asegurarse de que contiene Saxenda. Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de medicamento inyectable. El uso de un medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- **Retire el capuchón de la pluma.**



<ul style="list-style-type: none"> • Compruebe que la solución de la pluma tiene un aspecto transparente e incoloro. Mire a través de la ventana de la pluma. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la pluma. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Coja una aguja nueva y retire la lengüeta de papel. 	
<p>Asegúrese de insertar la aguja correctamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque la aguja recta en la pluma. • Enrósqela hasta que quede apretada. 	
<p>La aguja está cubierta por dos capuchones. Debe retirar ambos capuchones. Si olvida retirar ambos capuchones, puede que no se inyecte nada de solución.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire el capuchón exterior de la aguja y guárdelo para más tarde. Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja de la pluma de forma segura. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire el capuchón interior de la aguja y tírelo. Si intenta volver a colocarlo, puede pincharse accidentalmente con la aguja. Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo si utiliza una pluma nueva por primera vez. No coloque una aguja nueva en la pluma hasta que esté listo para ponerse la inyección. ⚠ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas. ⚠ Nunca utilice agujas dobladas o dañadas. 	
<p>2 Comprobación del flujo con cada pluma nueva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si su pluma está ya en uso, vaya al paso 3 “Selección de la dosis”. Solo compruebe el flujo antes de la primera inyección con cada pluma nueva. • Gire el selector de dosis al símbolo de comprobación de flujo en el contador de dosis () justo al pasar el 0. Asegure que el símbolo de comprobación de flujo se alinea con el marcador de dosis. 	

- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0. El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
Debe aparecer una gota de solución en la punta de la aguja.

Puede que una pequeña gota se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

Si no aparece ninguna gota, repita el paso 2 “Comprobación del flujo con cada pluma nueva” hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita el paso 2 “Comprobación del flujo con cada pluma nueva” una vez más.

Si, a pesar de todo, no aparece una gota, deseche la pluma y utilice una nueva.

- △ **Asegúrese siempre de que aparezca una gota** en la punta de la aguja antes de utilizar una pluma nueva por primera vez. Así se asegura de que la solución fluye.

Si no aparece una gota, **no** se inyectará medicamento, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede indicar que la aguja está bloqueada o dañada.**

Si no comprueba el flujo antes de la primera inyección con cada pluma nueva, es posible que no se administre la dosis prescrita y que Saxenda no produzca el efecto previsto.



3 Selección de la dosis

- **Gire el selector de dosis hasta que aparezca la dosis en el contador de dosis (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg).**
Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia delante o hacia atrás para seleccionar la dosis correcta.
La pluma puede seleccionar hasta un máximo de 3,0 mg.

El selector de dosis cambia la dosis. Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántos mg ha seleccionado en cada administración.

Puede seleccionar hasta 3,0 mg por dosis. Cuando la pluma contiene menos de 3,0 mg, el contador de dosis se detiene antes de que aparezca 3,0.

El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa del número de mg que quedan. No cuente los clics de la pluma.


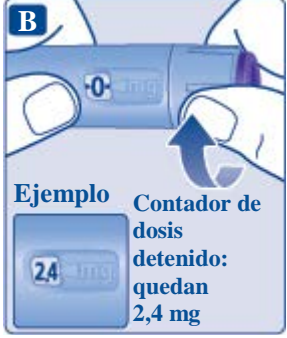
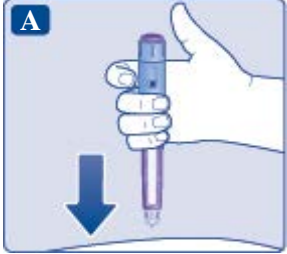


- △ **Antes de inyectarse el medicamento, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántos mg ha seleccionado.**


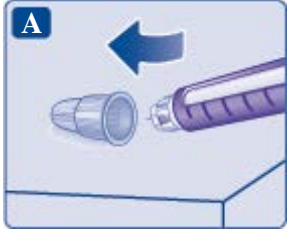

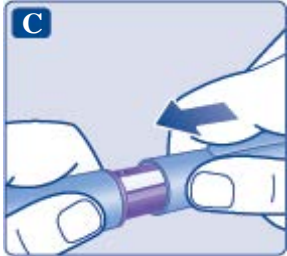
No cuente los clics de la pluma.

No utilice la escala de la pluma, ya que solo muestra la cantidad aproximada de solución que queda en esta.

Con el selector de dosis solo deben seleccionarse dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg. La dosis seleccionada tiene que estar alineada de manera exacta con el marcador de dosis para asegurar que la dosis inyectada es la correcta.



<p>¿Cuánta solución queda?</p> <ul style="list-style-type: none"> La escala de la pluma muestra la cantidad aproximada de solución que queda en la pluma. 	
<ul style="list-style-type: none"> Para saber cuánta solución queda exactamente, utilice 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 la pluma. Si el contador de dosis se detiene antes de 3,0 mg, significa que no queda suficiente solución para una dosis completa de 3,0 mg. <p>Si necesita más medicamento del que queda en la pluma Si el médico o enfermero lo aconsejan y le han enseñado a hacerlo, puede dividir la dosis entre la pluma en uso y una nueva. Utilice una calculadora para planificar la dosis según le haya indicado su médico o enfermero.</p> <p>⚠ Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente. Si no está seguro de cómo dividir la dosis utilizando dos plumas, seleccione e inyéctese la dosis que necesita con una pluma nueva.</p>	
<p>4 Inyección de la dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Inserte la aguja bajo la piel tal como le ha enseñado su médico o enfermero. Compruebe que puede ver el contador de dosis. No lo tape con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección. 	
<ul style="list-style-type: none"> Presione y mantenga presionado el botón de dosis. Observe que el contador de dosis vuelve a 0. El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis. En ese momento puede que oiga o sienta un clic. Continúe presionando el botón de dosis mientras mantiene la aguja en su piel. 	
<ul style="list-style-type: none"> Cuente lentamente hasta 6 mientras mantiene el botón de dosis presionado. Si retira antes la aguja, puede que vea salir solución de la punta de la aguja. Esto significa que no se ha administrado la dosis completa. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Retire la aguja de la piel. Puede soltar el botón de dosis. <p>Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente.</p> <p>Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.</p> <p>⚠ Observe siempre el contador de dosis para saber cuántos mg inyecta. Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis indique 0.</p> <p>¿Cómo detectar si la aguja está bloqueada o dañada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no aparece el 0 en el contador de dosis después de presionar continuamente el botón de dosis, puede que haya usado una aguja bloqueada o dañada. • En este caso, no habrá recibido nada de medicamento, incluso aunque el contador de dosis se haya movido de la dosis original que seleccionó. <p>¿Qué hacer si la aguja está bloqueada?</p> <p>Cambie la aguja tal como se describe en el paso 5 “Después de la inyección” y repita todos los pasos desde el paso 1 “Preparación de la pluma con una aguja nueva”. Asegúrese de seleccionar la dosis completa que necesita.</p> <p>No toque nunca el contador de dosis mientras se está inyectando. Esto puede interrumpir la inyección.</p>	
<p>5 Después de la inyección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurar que las inyecciones se administren correctamente y evitar que se atasquen las agujas. Si la aguja está atascada, no se inyectará medicamento. • Introduzca la punta de la aguja en su capuchón exterior, colocado sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni el capuchón exterior de la aguja. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Cuando la aguja esté cubierta, presione completamente y con cuidado el capuchón exterior. • Desenrosque la aguja y deséchela con cuidado, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ponga el capuchón en la pluma después de cada uso para proteger la solución de la luz. <p>Cuando la pluma esté vacía, tírela sin la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales.</p> <p>⚠ Nunca intente volver a colocar el capuchón interior de la aguja. Podría pincharse con ella.</p> <p>⚠ Retire siempre la aguja de la pluma después de cada inyección.</p> <p>De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, las contaminaciones, las infecciones, las pérdidas de solución y las dosificaciones inexactas.</p>	

<p>△ Más información importante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga siempre la pluma y las agujas fuera de la vista y del alcance de otras personas, especialmente de los niños. • Nunca comparta la pluma o las agujas con otras personas. • Las personas que atienden a los pacientes deben tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas para evitar pinchazos accidentales e infecciones. 	
<p>Cuidados de la pluma</p> <ul style="list-style-type: none"> • No deje la pluma en el coche ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso. • No se inyecte Saxenda si se ha congelado. Si lo hace, no conseguirá el efecto previsto de este medicamento. • No esponga la pluma al polvo, la suciedad o líquidos. • No lave, ponga a remojo ni lubrique la pluma. Se puede limpiar con un paño humedecido con un detergente suave. • Procure que la pluma no se caiga ni golpee contra superficies duras. Si se le cae la pluma o sospecha que pueda tener un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo antes de inyectarse. • No intente rellenar la pluma. Una vez vacía, se debe desechar. • No intente reparar la pluma ni desmontarla. 	