FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diavic 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 6 mg of liraglutida*. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml.
*análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), péptido producido mediante síntesis química.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (solución inyectable)
Solución transparente e incolora libre de partículas visibles
El pH está entre 7,5 y 8,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Liraglutida está indicado en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio

- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropriada debido a intolerancia o contraindicaciones
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los eventos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg.

Cuando se añade liraglutida a una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). La terapia combinada con una sulfonilurea solo es válida en pacientes adultos.

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de liraglutida. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con liraglutida y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)
No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, por lo tanto, no se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de liraglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No es necesario un ajuste de dosis en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad. No hay datos disponibles en niños menores de 10 años de edad. (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Diavic no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Liraglutida se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Diavic se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente. Los puntos de inyección siempre deben rotarse para reducir el riesgo de depósitos amiloides en el punto de inyección (ver sección 4.8).

Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe utilizar liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Liraglutida no es un sustituto de la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

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.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores

GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Pancreatitis aguda

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 pancreatitis aguda (ver secciones 4.8 y 5.1).

Enfermedad tiroidea

Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos en ensayos clínicos tales como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por lo tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra liraglutida en combinación con una sulfonilurea o una insulina podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia (ver sección 4.8). Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Deshidratación

Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con liraglutida. 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.

Excipientes

Diavic 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 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. 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 INR (Razón Internacional Normalizada) más frecuente.

Paracetamol

Liraglutida no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1 000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la C_{max} de paracetamol y un retraso en el t_{max} medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no modificó la exposición general de atorvastatina hasta un grado clínicamente significativo 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_{max} de atorvastatina y el t_{max} medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida

Griseofulvina

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

Digoxina

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

Lisinopril

La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en la AUC de lisinopril de un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h 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_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el t_{max} de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición general 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.

Insulina

No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir, cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg una vez alcanzada la homeostasia en pacientes con diabetes tipo 2.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe administrar liraglutida durante el embarazo, en su lugar se recomienda el uso de insulina. Se debe interrumpir el tratamiento con Diavic 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 Diavic 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Diavic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, en especial cuando se utilice Diavic en combinación con una sulfonilurea o una insulina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo de fase 3a, más de 2 500 pacientes adultos recibieron tratamiento con liraglutida sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos a largo plazo de fase 3a controlados, el ensayo LEADER (un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular) y en notificaciones espontáneas (poscomercialización). Las frecuencias de todos los acontecimientos se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3a.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran

en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos a largo plazo controlados de fase 3a, el ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular (LEADER) y notificaciones espontáneas (poscomercialización)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis Bronquitis				
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Disgeusia			
Trastornos cardiacos		Aumento de la frecuencia cardiaca				
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Estreñimiento Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas	Retraso del vaciamiento gástrico	Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)	
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis Colecistitis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito			Amiloidosis cutánea
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Fallo renal agudo			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección	Malestar			
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa* Aumento de amilasa*				

* Solo de los ensayos clínicos controlados de fase 3b y 4 donde se midieron.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Hipoglucemia
La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo con liraglutida en monoterapia. Se puede producir con poca frecuencia hipoglucemia grave y se ha observado principalmente cuando liraglutida se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/paciente año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/paciente año) al administrar liraglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas. El riesgo de hipoglucemia es bajo con el uso combinado de insulina basal y liraglutida (1,0 acontecimientos por paciente/año, ver sección 5.1). En el estudio LEADER, se notificaron episodios de hipoglucemia grave con una tasa menor con liraglutida frente a grupo placebo(1,0 frente a 1,5 eventos por 100 paciente-años; cociente de tasas estimado de 0,69 [0,51 a 0,93]) (ver sección 5.1). Para los pacientes tratados con insulina premezclada al inicio y al menos durante las 26 semanas posteriores, la tasa de hipoglucemia grave para liraglutida y placebo fue de 2,2 eventos por 100 paciente-años.

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

Los pacientes mayores de 70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.
Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30–59 ml/min respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Colelitiasis y colecistitis
Se han notificado pocos casos de colelitiasis (0,4%) y colecistitis (0,1%) durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3a con liraglutida. En el estudio LEADER, la frecuencia de colelitiasis y colecistitis fue de 1,5% y 1,1% para liraglutida y de 1,1% y 0,7% para placebo respectivamente (ver sección 5.1).

Amiloidosis cutánea
Puede producirse amiloidosis cutánea en el punto de inyección (ver sección 4.2).

Interrupción del tratamiento

En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con liraglutida y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con liraglutida fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

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

Pancreatitis
Durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3 con liraglutida, se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0,2%). También se han notificado casos de pancreatitis desde su comercialización. En el ensayo LEADER, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0,4% para liraglutida y 0,5% para placebo respectivamente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Reacciones alérgicas
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, sarpullido y prurito.
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Se han notificado pocos casos de angioedema (0,05%) durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutida.

Población pediátrica
En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad fueron comparables a las observadas en la población adulta. La tasa de episodios de hipoglucemia confirmada fue mayor con liraglutida (0,58 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,29 casos/paciente año). La tasa fue mayor con liraglutida (1,82 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,91 casos/paciente año) en pacientes tratados con insulina antes de confirmar el episodio de hipoglucemia. No ocurrieron episodios de hipoglucemias graves en el grupo de tratamiento con liraglutida.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM

4.9. Sobredosis

Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 40 veces (72 mg) la dosis de mantenimiento recomendada. Los eventos notificados incluyeron náuseas, vómitos, diarrea 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. El paciente debe de observar signos clínicos de deshidratación y se deben monitorizar los 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 del GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor de GLP-1 y lo activa. El receptor de GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas. A diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día. Tras la administración subcutánea, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta, unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a la

dipeptidil peptidasa- 4 (DPP-4) y a la enzima endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada.

La acción de liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1, lo que produce un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP). Liraglutida estimula la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa. De forma simultánea, liraglutida disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, también de un modo dependiente de la glucosa. De manera que cuando la glucosa en sangre es elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la de glucagón. En cambio, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica.
El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro.

En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica del receptor de GLP-1 (GLP-1R) aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los modelos murinos de aterosclerosis, liraglutida previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en 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 tiene una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico al disminuir la glucosa en sangre posprandial y en ayunas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Eficacia clínica y seguridad

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

Se han llevado a cabo cinco ensayos clínicos doble ciegos, aleatorizados, controlados de fase 3a en adultos para evaluar los efectos de liraglutida sobre el control glucémico (Tabla 2). El tratamiento con liraglutida produjo mejoras clínica y estadísticamente significativas en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa posprandial, en comparación con el placebo.

Estos ensayos incluyeron a 3 978 pacientes expuestos con diabetes mellitus tipo 2 (2 501 pacientes tratados con liraglutida), 53,7% hombres y 46,3% mujeres, 797 pacientes (508 tratados con liraglutida) tenían ≥65 años y 113 pacientes (66 tratados con liraglutida) tenían ≥75 años.

Se han llevado a cabo ensayos adicionales con liraglutida que incluyeron 1 901 pacientes en cuatro ensayos clínicos abiertos, aleatorizados y controlados (que incluyeron 464, 658, 323 y 177 pacientes por ensayo) y un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (279 pacientes).

También se realizó un amplio ensayo de resultados cardiovasculares (el ensayo LEADER) con liraglutida en 9.340 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular.

- Control glucémico

Monoterapia

Liraglutida en monoterapia durante 52 semanas dio como resultado reducciones estadísticamente significativas y sostenidas de la HbA_{1c} en comparación con glimepirida 8 mg (-0,84% para 1,2 mg, -

1,14% para 1,8 mg frente a -0,51% para el comparador) en pacientes tratados previamente con dieta y ejercicio o en monoterapia con antidiabéticos orales en no más de la dosis media-máxima (Tabla 2).

Combinación con antidiabéticos orales
Liraglutida en terapia combinada durante 26 semanas con metformina, glimepirida o metformina y rosiglitazona o iSGLT2 ± metformina, dio como resultado reducciones estadísticamente significativas y sostenidas de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 2).

Tabla 2 Ensayos clínicos fase 3 de liraglutida en monoterapia (52 semanas) y en combinación con antidiabéticos orales (26 semanas)

	N	Valor de referencia de HbA_{1c} media (%)	Cambio de HbA_{1c} media respecto al valor de referencia (%)	Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%	Valor de referencia del peso medio (kg)	Cambio del peso medio respecto al valor de referencia (kg)
Monoterapia						
Liraglutida 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8[1], 58,3[3]	92,1	-2,05**
Liraglutida 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9[1], 62,0[3]	92,6	-2,45**
Glimepirida 8 mg/día	248	8,23	-0,51	27,8[1], 30,8[3]	93,3	1,12
Añadida a metformina (2.000 mg/día)						
Liraglutida 1,2 mg	240	8,3	-0,97†	35,3[1], 52,8[2]	88,5	-2,58**
Liraglutida 1,8 mg	242	8,4	-1,00†	42,4[1], 66,3[2]	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8[1], 22,5[2]	91,0	-1,51
Glimepirida 4 mg/día	242	8,4	-0,98	36,3[1], 56,0[2]	89,0	0,95
Añadida a glimepirida (4 mg/day)						
Liraglutida 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5[1], 57,4[2]	80,0	0,32**
Liraglutida 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6[1], 55,9[2]	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5[1], 11,8[2]	81,9	-0,10
Rosiglitazona 4 mg/día	231	8,4	-0,44	21,9[1], 36,1[2]	80,6	2,11
Añadida a metformina (2.000 mg/día) + rosiglitazona (4 mg dos veces al día)						
Liraglutida 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5[1]	95,3	-1,02
Liraglutida 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7[1]	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1[1]	98,5	0,60
Añadida a metformina (2.000 mg/día) + glimepirida (4 mg/día)						
Liraglutida 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1[1]	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3[1]	85,4	-0,42
Insulina glargina[4]	232	8,1	-1,09	45,8[1]	85,2	1,62
Añadida a iSGLT2[5] ± metformina (≥1.500 mg/día)						
Liraglutida 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Superioridad (p<0,01) frente al comparador activo; **Superioridad (p<0,0001) frente al comparador activo; ***Superioridad (p<0,001) frente al comparador activo, †No-inferioridad (p<0,0001) frente al comparador activo
[1]todos los pacientes; [2]monoterapia previa con antidiabéticos orales; [3]pacientes tratados previamente con dieta
[5]Se investigó liraglutida añadida a iSGLT2 en todas las dosis aprobadas de iSGLT2
[4]la posología de insulina glargina fue abierta y se aplicó de acuerdo la Directriz de titulación de insulina glargina. La titulación de la dosis de insulina glargina fue realizada por el paciente tras las instrucciones del investigador:

Directriz de titulación de insulina glargina

Automedición de glucosa plasmática en ayunas	Aumento en la dosis de insulina glargina (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Objetivo	No ajuste
>5,5 y <6,7 mmol/l (>100 y <120 mg/dl)	0–2 UI[a]
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

[a] Según la recomendación individualizada del investigador en la última visita, por ejemplo, en función de si el paciente ha sufrido hipoglucemia.

Combinación con insulina

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

En un ensayo clínico de 52 semanas, la adición de insulina detemir a liraglutida 1,8 mg y metformina en pacientes que no alcanzan objetivos glucémicos con liraglutida y metformina solos, dio lugar a una disminución desde el nivel basal de la HbA_{1c} de 0,54%, en comparación al 0,20% en el grupo control con liraglutida 1,8 mg y metformina. La pérdida de peso fue continua. Hubo un pequeño aumento en la tasa de episodios hipoglucémicos leves (0,23 frente a 0,03 acontecimientos por paciente/año).

En el ensayo LEADER (ver subapartado Evaluación cardiovascular), 873 pacientes recibieron insulina premezclada (con o sin ADO(s)) al inicio del estudio y al menos durante las siguientes 26 semanas. La HbA_{1c} media al inicio fue de 8,7% para liraglutida y placebo. En la semana 26, el cambio medio estimado en la HbA_{1c} fue de -1,4% y -0,5% para liraglutida y placebo respectivamente, con una diferencia de tratamiento estimada de -0,9 [-1,00; -0,70]$_{IC\ del\ 95\%}$. El perfil de seguridad de liraglutida en combinación con la insulina premezclada fue en general comparable al observado para el placebo en combinación con la insulina premezclada (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo doble ciego en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg frente a placebo como tratamiento añadido a la insulina y/o antidiabéticos orales en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada, liraglutida fue superior al tratamiento con placebo en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,05% vs -0,38%). Significativamente más pacientes alcanzaron una HbA_{1c} por debajo del 7% con liraglutida en comparación con placebo (52,8% vs 19,5%). Se observó en ambos grupos una disminución del peso corporal: -2,4 kg con liraglutida vs -1,09 kg con placebo. Existió un riesgo comparable de episodios hipoglucémicos entre los dos grupos de tratamiento. El perfil de seguridad de liraglutida fue, por lo general, similar al observado en otros estudios con liraglutida.

- Proporción de pacientes que consiguieron reducciones de HbA_{1c}

Tras 52 semanas, el tratamiento solo con liraglutida dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ en comparación con los pacientes que recibieron glimepirida (37,6% para 1,8 mg y 28,0% para 1,2 mg frente al 16,2% del comparador).

Tras 26 semanas, liraglutida en combinación con metformina, glimepirida, metformina y rosiglitazona o iSGLT2 ± metformina, dio como resultado una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ en comparación con los pacientes que recibieron estos medicamentos solos.

- Glucosa plasmática en ayunas

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

- Glucosa posprandial

Liraglutida redujo la glucosa posprandial en las tres comidas diarias en 31–49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/l).

- Función de las células beta

Los ensayos clínicos realizados con liraglutida indican una función mejorada de las células beta basada en mediciones tales como el modelo de evaluación de la homeostasia para la función de la célula beta (HOMA-B) y la relación proinsulina/insulina. En un subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 (n=29) se demostró una mejora en la secreción de insulina de fase uno y dos tras 52 semanas de tratamiento con liraglutida.

- Peso corporal

El tratamiento con liraglutida en combinación con metformina, metformina y glimepirida, metformina y rosiglitazona o iSGLT2 con o sin metformina, se asoció a una reducción de peso sostenida en un rango entre 0,86 kg y 2,62 kg en comparación con placebo.

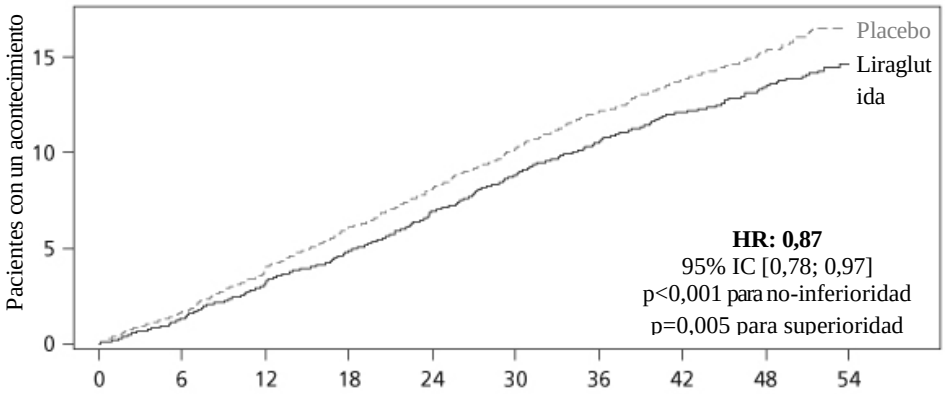
La reducción de peso observada fue más significativa cuanto mayor era el índice de masa corporal (IMC) basal.

- Evaluación cardiovascular

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

El ensayo “Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de variables cardiovasculares” (LEADER) fue un ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego. 9.340 pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida (4.668) o placebo (4.672), ambos además al tratamiento estándar para la HbA_{1c} y los factores de riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estuvo disponible para el 99,7% y el 99,6% de los participantes asignados aleatoriamente a liraglutida y placebo respectivamente. La duración de la observación fue de un mínimo de 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población de estudio incluyó pacientes con ≥65 años (n = 4.329) y ≥75 años (n = 836) y pacientes con insuficiencia renal leve (n = 3.907), moderada (n = 1.934) o grave (n = 224). La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m². La duración media de la diabetes fue de 12,8 años.

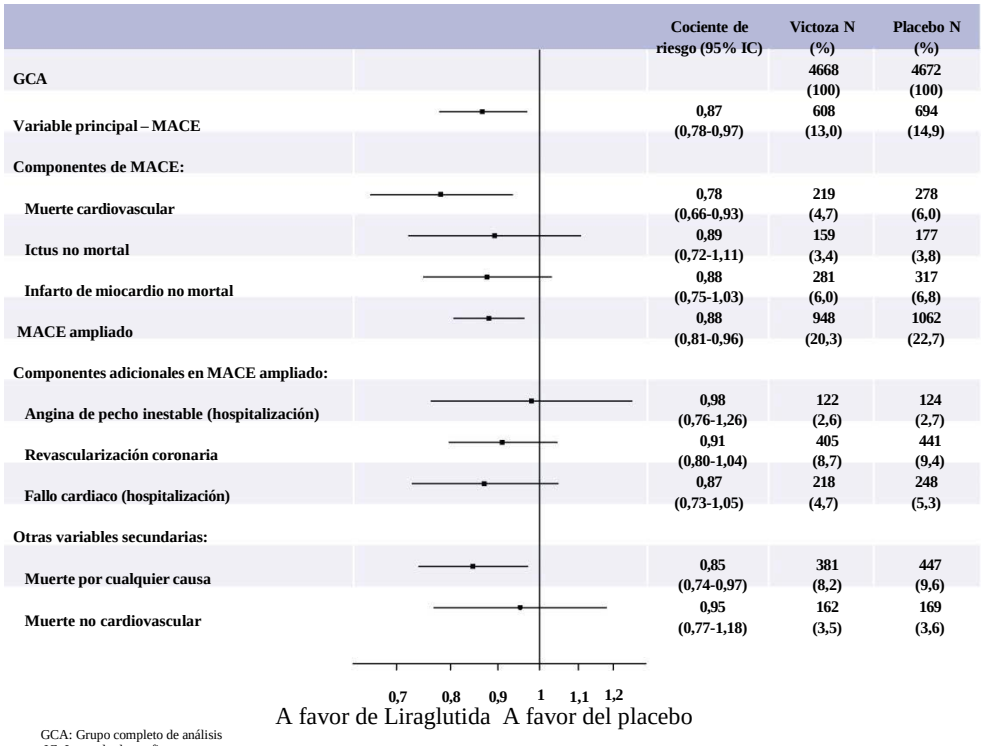
La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE por sus siglas en inglés): muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Liraglutida fue superior en la prevención de MACE frente a placebo (Figura 1). El cociente de riesgo instantáneo estimado (HR) fue consistentemente inferior a 1 para los 3 componentes MACE.
Liraglutida también redujo significativamente el riesgo de MACE ampliado (MACE primario, angina de pecho inestable que conduce a hospitalización, revascularización coronaria u hospitalización debido a insuficiencia cardiaca) y otras variables secundarias (Figura 2).



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



GCA: Grupo completo de análisis
IC: Intervalo de confianza
MACE: acontecimiento adverso cardiovascular importante
%: proporción de los sujetos con un evento (en porentaje)
N: número de sujetos

Figura 2: Diagrama de bosque de los análisis de los tipos de acontecimientos cardiovasculares individuales – Población GCA

Se observó una reducción significativa y sostenida de la HbA_{1c} desde el inicio hasta el mes 36 con liraglutida frente a placebo, además del tratamiento estándar (-1,16% frente a -0,77%, diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]). La necesidad de intensificación del tratamiento con insulina se redujo un 48% con liraglutida frente a placebo en los pacientes sin tratamiento previo con insulina al inicio del estudio (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Presión arterial y frecuencia cardiaca

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

- Evaluación microvascular

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

de retinopatía.

- Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento con liraglutida. Como promedio, el 8,6% de los pacientes desarrolló anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutida.

Población pediátrica

En un estudio doble ciego que comparaba la eficacia y la seguridad de liraglutida 1,8 mg versus placebo con metformina ± insulina en adolescentes y niños de 10 años de edad en adelante con diabetes tipo 2, liraglutida demostró superioridad frente al tratamiento con placebo en la reducción de la HbA_{1c} tras 26 semanas (-1,06, [-1,65; 0,46]). La diferencia de tratamiento en la HbA_{1c} fue 1,3% tras 26 semanas adicionales de extensión abierta del estudio, lo que confirma el control glucémico sostenido con liraglutida.

El perfil de seguridad y eficacia de liraglutida fue comparable al observado en la población adulta tratada con liraglutida.

En base al control glucémico adecuado o tolerabilidad, el 30% de los sujetos del ensayo mantuvieron una dosis de 0,6 mg, el 17% intensificó la dosis a 1,2 mg y el 53% intensificó la dosis a 1,8 mg.

Otros datos clínicos

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) y sitagliptina (un inhibidor DPP-4, 100 mg) en pacientes mal controlados con tratamiento de metformina (HbA_{1c} media 8,5%), liraglutida a ambas dosis fue estadísticamente superior al tratamiento con sitaglipina en la reducción de la HbA1c después de 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0,0001). Los pacientes tratados con liraglutida tuvieron una pérdida de peso corporal significativa comparado con la de los pacientes tratados con sitagliptina (-2,9 kg y -3,4 kg vs -1,0 kg, p<0,0001). Una mayor proporción de pacientes tratados con liraglutida experimentaron náuseas transitorias frente a los pacientes tratados con sitagliptina (20,8% y 27,1% para liraglutida vs. 4,6% para sitagliptina). Las reducciones de HbA_{1c} y la superioridad frente a sitagliptina observada después de 26 semanas de tratamiento con liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento (-1,29% y -1,51% vs -0,88%, p<0,0001). El cambio de tratamiento con sitagliptina a tratamiento con liraglutida a pacientes después de 52 semanas de tratamiento, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,24% y -0,45%, 95% IC: -0,41 a -0,07 y -0,67 a -0,23) en la semana 78, pero no hubo grupo control formal.

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg una vez al día y exenatida 10 mcg dos veces al día en pacientes mal controlados en tratamiento con metformina y/o sulfonilurea (HbA_{1c} media 8,3%), liraglutida fue estadísticamente superior al tratamiento con exenatida en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas (-1,12% vs -0,79%; diferencia estimada del tratamiento (-0,33, 95% IC: -0,47 hasta -0,18). Un número de pacientes significativamente superior alcanzó una HbA_{1c} por debajo de 7% con liraglutida frente a exenatida (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Ambos tratamientos dieron como resultado una pérdida de peso corporal media de aproximadamente 3 kg. El cambio de tratamiento con exenatida a tratamiento con liraglutida a pacientes después de 26 semanas, dio como resultado una reducción adicional y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} (-0,32%, 95% IC: -0,41 a -0,24) en la semana 40, pero no hubo grupo control formal. Durante las 26 semanas hubo 12 acontecimientos graves en 235 pacientes (5,1%) que estaban en tratamiento con liraglutida, mientras que con exenatida hubo 6 acontecimientos graves en 232 pacientes (2,6%). No hubo un patrón coherente en relación a la clasificación por órganos y sistemas de los acontecimientos.

En un ensayo abierto en el que se comparaba la eficacia y seguridad de liraglutida 1,8 mg con

lixisenatida 20 mcg en 404 pacientes mal controlados en tratamiento con metformina (HbA_{1c} media 8,4%), liraglutida fue superior a lixisenatida en la reducción de la HbA_{1c} después de 26 semanas de tratamiento (-1,83% vs. -1,21%, p<0,0001). Un número de pacientes significativamente superior alcanzó una HbA_{1c} por debajo de 7% con liraglutida frente a lixisenatida (74,2% vs. 45,5%, p<0,0001), así como el objetivo de HbA_{1c} inferior o igual a 6,5% (54,6% vs. 26,2%, p<0,0001). Se observó una pérdida de peso corporal en ambos grupos de tratamiento (-4,3 kg con liraglutida y -3,7 kg con lixisenatida). Se notificaron efectos adversos gastrointestinales más frecuentemente en el tratamiento con liraglutida (43,6% vs. 37,1%).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea es lenta, alcanzando su concentración máxima a las 8–12 horas tras su administración. La concentración máxima estimada de liraglutida fue de 9,4 nmol/l (peso corporal medio de aproximadamente 73 kg) para una única dosis subcutánea de 0,6 mg de liraglutida. Con dosis de 1,8 mg de liraglutida, la media de la concentración en estado estacionario de liraglutida (AUCτ/24) alcanzó aproximadamente los 34 nmol/l (peso corporal medio de aproximadamente 76 kg). La exposición a liraglutida disminuyó con el incremento del peso corporal. La exposición a liraglutida incrementó de forma proporcional a la dosis. El coeficiente de variación intraindividual para el AUC de liraglutida fue del 11% con la administración de una única dosis.

La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%.

Distribución

El volumen de distribución aparente tras la administración por vía subcutánea es de 11-17 l. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa de liraglutida es de 0,07 l/kg. Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%).

Biotransformación

Durante 24 horas tras la administración de una única dosis radiomarcada de [^{3}H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma (≤9% y ≤5% de la exposición a radioactividad plasmática total). Liraglutida se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación.

Eliminación

Tras una dosis de [^{3}H]-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 una única dosis de liraglutida es de aproximadamente 1,2 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos y del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes (entre 18 y 80 años).

Sexo
El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis de datos farmacocinéticos de la población en pacientes de sexo masculino y femenino y de un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 de grupos de población blanca, negra, asiática e hispanoamericana.

Obesidad
El análisis farmacocinético de la población sugiere que el índice de masa corporal (IMC) no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de liraglutida.

Insuficiencia hepática
Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única. 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. La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26% 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, respectivamente.

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

Población pediátrica
Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en ensayos clínicos en la población pediátrica con diabetes tipo 2 a partir de 10 años de edad. La exposición a liraglutida en adolescentes y niños fue comparable a la observada en la población adulta.

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 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.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
[Propienglicol (E1520)
Fenol
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

Después del primer uso: 1 mes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C–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). No congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Diavic se suministra con una pluma precargada, provista de un cartucho incoloro de vidrio tipo I, de un émbolo de caucho de bromobutilo, y de un cuerpo azul claro con botón azul claro y perilla de ajuste de dosis amarilla con tapón gris. Cada pluma contiene 3 ml de solución, que proporciona 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg.

Envases con 1, 2, 3, 5, 10 o envase múltiple con 10 (2 envases de 5) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Diavic no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro.
Diavic no se debe utilizar si se ha congelado.

Diavic se puede administar con agujas de una longitud de hasta 8 mm y tan fina como de un calibre de hasta 32 G. La pluma está diseñada para su utilización con agujas desechables.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Las agujas no están incluidas.
Se debe indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección de acuerdo a las normativas locales 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH, Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.788

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

Junio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS