FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plyzari 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.

La liraglutida es un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), derivado sintéticamente.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

Solución transparente, incolora o casi incolora, prácticamente libre de partículas visibles.
La osmolaridad está entre 245 y 275 mOsmol/kg; pH=8,15.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
Plyzari 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 liraglutida 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)

Liraglutida 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 liraglutida 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), de acuerdo con el diseño del estudio del Ensayo 4180, ver sección 5.1:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Edad (años)	IMC correspondiente a 30 kg/m² 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

Niños (de 6 a < 12 años)

Plyzari está indicado en combinación a una nutrición saludable y a un aumento de la actividad física, para controlar el peso en niños de 6 a menos de 12 años con

- obesidad (IMC ≥ percentil 95)* y
- peso corporal ≥ 45 kg

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

*Puntos de corte del IMC del CDC para obesidad (≥ percentil 95) por sexo entre los 6 y <12 años (ver tabla 2), de acuerdo con el diseño del estudio del Ensayo 4392, ver sección 5.1.

Tabla 2 Puntos de corte del IMC (Peso en kg/Altura en m²) para obesidad (≥ percentil 95) por sexo en niños de 6 a <12 años de edad

Edad (Años)	Obesidad IMC ≥ percentil 95	
	Hombres	**Mujeres**
6	18,41	18,84
6,5	18,76	19,23
7	19,15	19,68
7,5	19,59	20,17
8	20,07	20,70
8,5	20,57	21,25
9	21,09	21,82
9,5	21,62	22,40
10	22,15	22,98

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Edad (Años)	Obesidad IMC ≥ percentil 95	
	Hombres	**Mujeres**
10,5	22,69	23,57
11	23,21	24,14
11,5	23,73	24,71

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 3). 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 3 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 3). 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.

Niños (de 6 a < 12 años)
Para niños de 6 a menos de 12 años de edad, se debe seguir un aumento gradual de la dosis como en adultos (ver tabla 3). 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 superiores a 3,0 mg. El tratamiento con liraglutida en niños debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la obesidad infantil.

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 debe 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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se inicia el tratamiento con liraglutida, 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

Pacientes de 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 este medicamento 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 liraglutida 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 y niños de 6 años en adelante.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutida en niños menores de 6 años (ver sección 5.1).

Forma de administración

Este medicamento solo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Este medicamento 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 este medicamento se inyecte sobre la misma hora del día, una vez se haya elegido el momento más conveniente del día para ello. Los puntos de inyección siempre deben rotarse para reducir el riesgo de depósitos amiloides en el punto de inyección (ver sección 4.8).

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia cardiaca

No existe experiencia clínica 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.

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 cardiaca

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

Deshidratación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina

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

Excipientes

Plyzari 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, ($AUC_{0\text{-}300\ min}$ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 este medicamento 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 este medicamento 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 liraglutida. 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 liraglutida inyectable 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 4 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 (≥ 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en adultos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**
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		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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****		Obstrucción intestinal†
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria		Amiloidosis cutánea
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 liraglutida inyectable 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.
†RAM de fuentes poscomercialización

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 liraglutida 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 liraglutida inyectable 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 liraglutida inyectable 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 liraglutida inyectable 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 liraglutida inyectable 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 ≤ 3,9 mmol/l acompañados de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con liraglutida inyectable y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≤ 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 liraglutida.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

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 liraglutida inyectable 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 liraglutida inyectable 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 liraglutida inyectable.

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

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 liraglutida inyectable 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha realizado un ensayo clínico en niños de 6 años hasta menos de 12 años con obesidad (Ensayo 4392) en el que 56 pacientes han sido tratados con liraglutida durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños con obesidad fueron comparables a las observadas en la población adolescente y adulta.

Los niños notificaron más eventos GI tanto en el grupo tratado con liraglutida como en el grupo placebo, en comparación con adolescentes y adultos, se observó el doble de vómitos en niños en comparación con los adolescentes.

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.es.

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 intensas, 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 normoglucemia. 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 ciegos y controlados por placebo en los que participaron un total de 5.358 pacientes adultos.

- **Ensayo 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** se estratificaron un total de 3.731 pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) o con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) con dislipidemia y/o hipertensión según el estado de la pre-diabetes en el examen previo y el IMC inicial (≥ 30 kg/m² o < 30 kg/m²). 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 ≥ 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 ≥ 5% y > 10% con liraglutida en comparación con placebo (tablas 5-7). 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 5-9 y en las figuras 1, 2 y 3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≥ 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 ≥ 5% después de 12 semanas. En el ensayo 2, el 50,4% de los pacientes lograron una pérdida de peso ≥ 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 ≥ 5% y que el 51% alcance una pérdida de peso ≥ 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 ≥ 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 liraglutida inyectable 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 5, 6 y 7).

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 8).

Tabla 5 Ensayo 1: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Liraglutida inyectable (N=2.437)		Placebo (N=1.225)		Liraglutida inyectable 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 ≥ 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)
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.

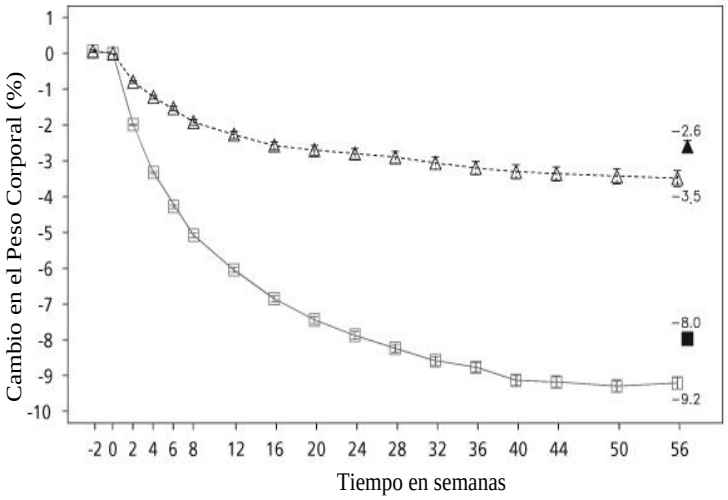
Tabla 6 Ensayo 1: Cambios en el peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 160 respecto a los valores iniciales

	Liraglutida inyectable (N=1.472)		Placebo (N=738)		Liraglutida inyectable 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 ≥ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

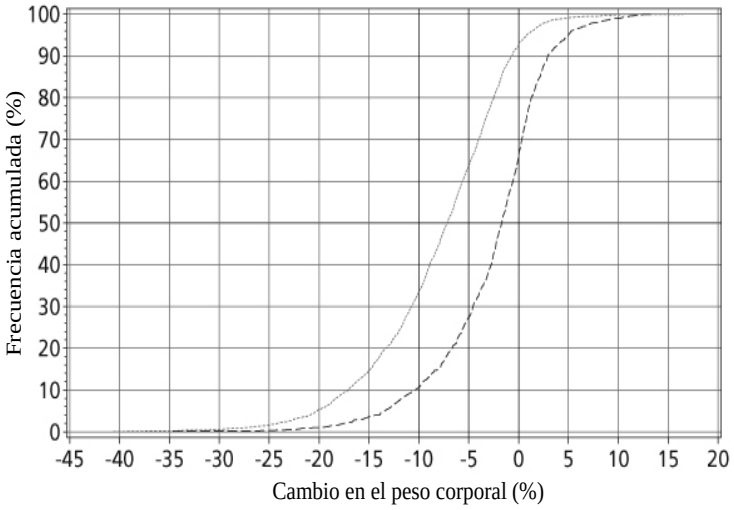
tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥ 5/> 10% de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. ** p< 0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.



⊟Liraglutida Δ Placebo ■▲ Última observación obtenida (LOCF)

Valores observados para pacientes que completan cada visita programada

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



------ Liraglutida - - - - Placebo

Última observación considerada.

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

Tabla 7 Ensayo 2: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Liraglutida inyectable (N=412)	**Placebo (N=211)**	**Liraglutida inyectable vs.**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

	Liraglutida inyectable (N=180)		**Placebo (N=179)**		**Liraglutida inyectable 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 ≥ 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 9 Ensayo 4: Cambios en peso corporal en la semana 56 respecto al valor inicial

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Liraglutida inyectable (N=207)	Placebo (N=206)	Liraglutida inyectable 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 ≥ 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.

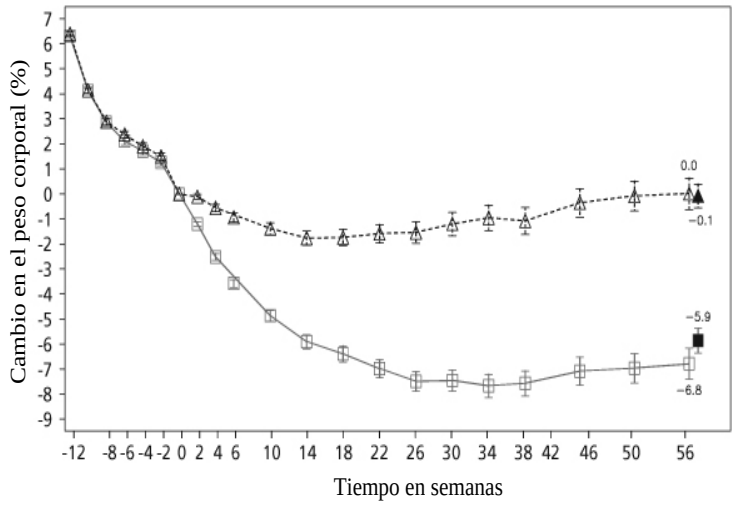


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4

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 liraglutida o placebo.

Inmunogenicidad

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 liraglutida, se produjeron 6 MACE en pacientes tratados con liraglutida y 10 MACE en pacientes que

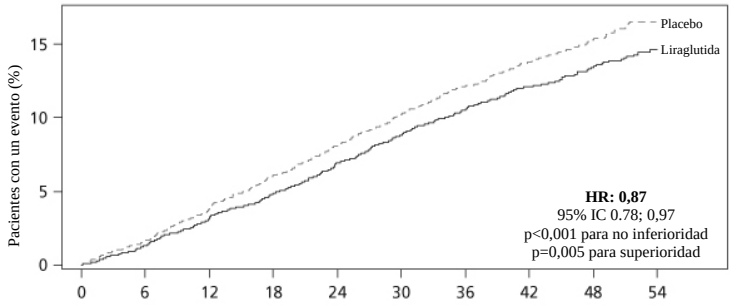
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca desde el valor inicial de 2,5 latidos por minuto (el valor varía entre los ensayos de 1,6 a 3,6 latidos por minuto). La frecuencia cardiaca alcanzó su valor máximo después de 6 semanas aproximadamente. No se ha determinado el impacto clínico a largo plazo de este aumento medio de la frecuencia cardiaca. Este cambio en la frecuencia cardiaca fue reversible tras la interrupción del tratamiento con liraglutida (ver sección 4.4).

El ensayo "Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de 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

En un ensayo doble ciego comparando la eficacia y seguridad de liraglutida inyectable frente a placebo en la pérdida de peso en adolescentes con obesidad de 12 años en adelante, liraglutida inyectable 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 10).
Una mayor proporción de pacientes alcanzó reducciones del ≥ 5% y ≥ 10% en el IMC con liraglutida que con placebo, además de mayores reducciones en la media del IMC y peso corporal (tabla 10). 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 10).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 10 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

	Liraglutida inyectable (N=125)	Placebo (N=126)	Liraglutida inyectable 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)
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 liraglutida inyectable 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 liraglutida 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 liraglutida 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se llevó a cabo un estudio doble ciego de 56 semanas, 82 niños de entre 6 y menos de 12 años con obesidad fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir liraglutida 3,0 mg o placebo una vez al día. Todos los pacientes recibieron asesoramiento sobre nutrición saludable y actividad física durante todo el estudio.

Al finalizar el tratamiento (semana 56), la mejora en el IMC con liraglutida fue superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo (ver tabla 11). Además, una mayor proporción de pacientes logró una reducción del IMC ≥5% con liraglutida en comparación con el placebo (ver tabla 11).

Tabla 11 SCALE KIDS 4392: Resultados en la semana 56

	Liraglutida (N=56)	**Placebo (N=26)**	**Liraglutida vs Placebo**
IMC			
Valor inicial medio del IMC, kg/m^2 (DS)	30,9 (4.7)	31,3 (7,0)	
Cambio medio desde el valor inicial, % (95% IC)	-5,80	1,60	-7,40 (-11,56; -3,24)
Proporción de pacientes con una reducción ≥ al 5% en el valor inicial del IMC en la semana 56, O (95% IC)	46,2%	8,7%	6,27 (1,36, 28,79)
Peso Corporal			
Valor inicial medio del peso corporal, kg (DS)	69,8 (17,7)	71,0 (23,2)	
Cambio medio desde el valor inicial, % (95% IC)	1,59	9,96	-8.37 (-13,39; -3,34)

IMC: índice de masa corporal, DS: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.
Para el IMC y el peso corporal, los valores iniciales son medias, los cambios desde el valor inicial en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias de tratamiento estimadas. Para las proporciones de pacientes que perdieron ≥5% del IMC basal, se presentan las odds ratio estimadas.
ANCOVA: Las respuestas en la semana 56 se analizaron mediante un modelo de análisis de covarianza con el tratamiento aleatorizado, los grupos de estratificación (sexo y estadío de Tanner al inicio del estudio) y la interacción entre los grupos de estratificación como factores y el valor inicial del criterio de valoración respectivo como covariable. RD-MI: Las observaciones perdidas se imputaron de forma múltiple (x1000) a partir de los participantes recuperados, independientemente del grupo de tratamiento aleatorizado.

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/m^2) 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%).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Biotransformación

Durante 24 horas tras la administración de una única dosis 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).

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 [^{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 liraglutida es de aproximadamente 0,9-1,4 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un análisis de datos farmacocinéticos de la población de pacientes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las propiedades farmacocinéticas de liraglutida 3,0 mg en pacientes adolescentes con obesidad con edades entre los 12 hasta menos de18 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 de liraglutida 3,0 mg se evaluaron también en un estudio de farmacología clínica en niños con obesidad con edades de 6 a menos de 12 años (59 pacientes, peso corporal entre 35-114 kg). La exposición a liraglutida en niños (de 6 a menos de 12 años) fue superior a la de adultos y adolescentes. Tras la corrección en función del peso corporal, la exposición fue similar a la de adultos y adolescentes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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

Citrato sódico dihidrato (E331)
Propilenglicol (E1520)
Fenol
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (E507) (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (E524) (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

Las sustancias añadidas a este medicamento 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después del primer uso: 1 mes

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

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

Cartucho (vidrio tipo 1) transparente e incoloro con un émbolo de bromobutilo, sello redondo de aluminio, ensamblado en una pluma precargada multidosis desechable con una tapa de polipropileno.

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

Plyzari no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro. Plyzari no se debe utilizar si se ha congelado.

Plyzari se puede administrar con agujas de hasta 8 mm de longitud y tan fina como de un calibre de hasta 32 G. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables BD Ultra-Fine™ o NovoFine®.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Mecholupy
102 37 Praga 10

República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.098

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Marzo 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2026

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/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios