

Centro de Información
de Medicamentos



Boletín CIME

Seguridad de liraglutida para el control de peso

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Boletín solicitado por el **Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba (CFC)** en el marco del convenio específico de cooperación entre la FCQ-UNC y el CFC.



Este Boletín está enfocado en los principales aspectos de seguridad del uso de liraglutida en pacientes obesos o con sobrepeso, debido a la modesta pérdida de peso y a la preocupación sobre los potenciales efectos adversos. La liraglutida fue originalmente desarrollada para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y luego se encontró que, además de su efecto glucémico, inducía la pérdida de peso.

1. Introducción

La liraglutida es un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona secretada por el intestino, que estimula la secreción de insulina, disminuye la liberación de glucagón, retarda el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. La liraglutida fue originalmente desarrollada para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 y se encontró luego que además de su efecto glucémico inducía la pérdida de peso¹.

La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *Agencia Europea del Medicamento* (EMA) aprobaron el uso de liraglutida para el control del peso en adultos en 2014 y 2015 respectivamente^{2,3}. Recientemente; en julio de 2018, fue aprobado este uso en Argentina. La nueva presentación se comercializa con el nombre de Saxenda®, solución inyectable en lapicera prellenada con una concentración de 6 mg/mL⁴.

La dosis recomendada para el control de peso (3 mg por día) es mayor que las dosis utilizadas en diabetes (1,2 a 1,8 mg por día)⁵.

Liraglutida (Saxenda®) está indicada, 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 acuerdo a las siguientes especificaciones^{6,7}:

- ≥ 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, dislipemia o apnea obstructiva del sueño.

Los ensayos controlados con placebo de liraglutida (Saxenda®), incluyeron asesoramiento nutricional y ejercicios, con aumento de la actividad física a 150 min/semana y reducción de la ingesta diaria de energía a 500 kcal por debajo del requerimiento energético individualizado. Liraglutida (Saxenda®) dio como resultado una pérdida de peso adicional de aproximadamente el 5% con respecto al placebo^{1,5,8}.

No está claro aún, si algún beneficio se mantiene al interrumpir el tratamiento, ya que se recuperó en promedio un 2-3% de peso corporal dentro de las 12 semanas de la interrupción de la terapia con liraglutida, en los estudios que midieron este resultado.^{1,8} Además, no ha demostrado tener un impacto en las complicaciones de la obesidad y conlleva un riesgo de efectos adversos graves, entre ellos los trastornos del páncreas⁵.

Debido a la modesta pérdida de peso y a la preocupación sobre los potenciales efectos adversos, se realiza este informe enfocado en los principales aspectos de seguridad del uso de liraglutida (Saxenda®) en pacientes obesos o con sobrepeso.

2. Seguridad

La seguridad de liraglutida (Saxenda®) se evaluó a través de 5 ensayos doble ciego controlados con placebo, que incluyeron 3384 pacientes obesos o con sobrepeso.

Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales. El 40 % de los pacientes presentaron náuseas y el 15 % vómitos. Hasta un 10% de los pacientes que utilizaron liraglutida abandonaron los ensayos clínicos debido a los efectos adversos^{1,6-8}.

Los efectos adversos ya conocidos de liraglutida utilizada para diabetes, como pancreatitis y coledocistitis fueron confirmados en estudios con pacientes obesos⁵.

La dosis de liraglutida recomendada para el control de peso es casi el doble de la dosis utilizada en diabetes, por lo que es previsible esperar mayor frecuencia de aparición de efectos adversos dosis-dependiente⁵.

En el **Anexo** se presentan las reacciones adversas notificadas en estos estudios con una frecuencia superior al 1% en pacientes tratados con liraglutida^{6,7}.

2.1. Plan de gestión de riesgos

En los Estados Unidos, la liraglutida (Saxenda®) fue aprobada por la FDA bajo un Programa de evaluación y mitigación de riesgos, para informar a los profesionales de la salud sobre los riesgos graves de este medicamento. En este contexto, se incluyó en el prospecto una advertencia en recuadro negro, sobre el riesgo potencial de carcinoma medular tiroideo (CMT)^{9,10}. Para la aprobación también se estableció como requisito, que el laboratorio fabricante lleve un registro de los casos de CMT y su posible asociación con el tratamiento de liraglutida de al menos 15 años de duración, realice estudios de pos-comercialización y evalúe el riesgo potencial de cáncer de mama en los ensayos clínicos en curso¹¹.

Por su parte, en la Unión Europea, la EMA aprobó liraglutida (Saxenda®) bajo un Plan de gestión de riesgos, para garantizar su uso de forma segura. Tanto en el prospecto, como en la ficha técnica, se incluyó información sobre las precauciones a seguir por los pacientes y profesionales de la salud³.

2.2. Precauciones y advertencias

A continuación se mencionan y describen las precauciones y advertencias de uso:

- Riesgo de carcinoma medular de tiroides
- Pancreatitis aguda
- Colelitiasis y colecistitis
- Cáncer de mama
- Riesgo de hipoglucemia con el uso concomitante de medicamentos antidiabéticos
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Insuficiencia renal aguda
- Reacciones de hipersensibilidad
- Ideación o comportamiento suicida

Riesgo de carcinoma medular de tiroides

- ✓ La liraglutida causa tumores de células C de la tiroides, en ratas y ratones de ambos sexos, expuestos a dosis clínicamente relevantes. Este efecto es dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento. Se desconoce si Saxenda® causa tumores de células C de la tiroides, incluido el CMT, en los seres humanos. No se ha establecido si los tumores inducidos por la liraglutida en roedores tendrían relevancia en seres humanos.
- ✓ Liraglutida (Saxenda®) está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2).

Se debe aconsejar al paciente sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de liraglutida (Saxenda®) e informarle acerca de los síntomas de tumores de la tiroides (por ejemplo, bulto en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). Los pacientes que ante un examen físico o estudios de imágenes presenten nódulos tiroideos, deberán ser sometidos a evaluaciones adicionales.

Vigilar periódicamente la calcitonina sérica o realizar sonografías de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®). Si al medir la calcitonina sérica se descubre que está elevada, debe someterse al paciente a otras evaluaciones^{9,10}.

Debido a la dificultad de extrapolar los resultados de estudios obtenidos en animales a seres humanos, y para continuar investigando la posible asociación entre el uso de liraglutida y cáncer medular de la tiroides, la FDA solicitó el establecimiento de un registro de casos de cáncer para monitorear la incidencia anual de CMT en los próximos 15 años¹². Se estima que en diciembre de 2035 concluya el "Estudio de vigilancia de Carcinoma medular de tiroides: un registro de serie de casos"¹³.

Pancreatitis aguda

En los ensayos clínico sobre control del peso, hubo más casos de pancreatitis en los pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®) respecto a placebo.

A partir de las notificaciones espontáneas pos-comercialización, se han observado casos de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrosante, algunos de ellos fatales, en pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®)^{9,10}.

Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis con el uso de liraglutida (Saxenda®), ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos⁷.

Tras iniciar el tratamiento con liraglutida (Saxenda®) y luego del incremento de dosis, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar la presencia de signos y síntomas de pancreatitis.

Aconseje al paciente para que contacte a un profesional de la salud inmediatamente, en caso de experimentar síntomas de pancreatitis (por ej. dolor abdominal intenso y persistente, que a veces se irradia hacia la espalda y que puede o no ir acompañado de vómitos)^{9,10}.

Se debe suspender el tratamiento de inmediato ante la sospecha de pancreatitis^{9,10,14}.

Si se confirma la pancreatitis no se debe reiniciar el tratamiento^{9,10,14}.

Colelitiasis y colecistitis

En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha informado colestiasis en el 2,2% de los pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®) versus el 0,8 % en los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de colecistitis fue 0,8 % en el grupo con liraglutida versus 0,4 % en el grupo placebo^{6,7}.

La colestiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización.¹⁴ La mayoría de los pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®) que presentaron como efecto adverso colestiasis y colecistitis, requirieron colecistectomía^{6,7}.

Una pérdida rápida o importante de peso, puede aumentar el riesgo de colestiasis; sin embargo, la incidencia de enfermedad aguda de vesícula biliar fue mayor en los pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®) que en los tratados con placebo, incluso después de tener en cuenta el grado de pérdida de peso.

Si se sospecha de colestiasis, se deben realizar estudios de la vesícula biliar y un monitoreo clínico adecuado^{6,7}.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colestiasis y la colecistitis¹⁴.

Cáncer de mama

En ensayos clínicos sobre control del peso, se observaron más casos de cáncer de mama en pacientes que recibieron liraglutida (Saxenda®) en comparación con el grupo placebo⁷.

El cáncer de mama confirmado fue informado en 0,7 % de las mujeres tratadas con liraglutida (Saxenda®) versus el 0,2 % de mujeres tratadas con placebo, incluyendo cáncer invasivo (13 casos en el grupo liraglutida y 2 casos en el grupo placebo) y carcinoma ductal *in situ* (4 casos en el grupo liraglutida y 1 caso en el grupo placebo). La mayoría de los cánceres fueron receptores de estrógeno y progesterona positivos. Hubo muy pocos casos para determinar si los mismos estuvieron o no relacionados con liraglutida (Saxenda®).

Además, hay datos insuficientes para determinar si liraglutida tiene un efecto sobre la neoplasia de mama preexistente⁶.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a los que se les administra liraglutida (Saxenda®) en combinación con una sulfonilurea, podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia, reduciendo la dosis de sulfonilurea^{6,7,14}. Liraglutida (Saxenda®) no debe utilizarse en pacientes tratados con insulina^{6,7}.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En los ensayos clínicos, se ha observado que liraglutida (Saxenda®) produce un aumento de la frecuencia cardíaca; por tanto, ésta se debe controlar en forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutida (Saxenda®) se debe interrumpir en aquellos pacientes que experimenten un incremento sostenido y clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca en reposo^{6,7,14}.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida (Saxenda®), se han notificado casos de insuficiencia renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, a veces requiriendo hemodiálisis. Algunos casos fueron registrados en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución del volumen. Algunos de los eventos informados se produjeron en pacientes que recibían uno o más medicamentos que afectan el estado de volumen o función renal.

La alteración de la función renal se ha invertido en muchos de los casos con tratamiento de apoyo y la discontinuación de los agentes potencialmente causales, incluyendo la liraglutida (Saxenda®). En los pacientes con insuficiencia renal, se debe tener precaución al inicio del tratamiento o ante un aumento de la dosis de liraglutida^{6,7}.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej: reacciones anafilácticas y angioedema) en pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®). Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la terapia, brindar de inmediato tratamiento según las pautas de atención habituales y realizar un seguimiento del paciente hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

También se han informado angioedema con otros agonistas de los receptores del GLP-1. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema con otro agonista de los receptores del GLP, ya que se desconoce si dichos pacientes serían propensos a estas reacciones con liraglutida (Saxenda®)^{6,7}.

Ideación o comportamiento suicida

En ensayos clínicos, se informó ideación suicida en 0,3% de los pacientes tratados con liraglutida (Saxenda®) respecto a 0,1% en el grupo placebo; incluso uno de los pacientes tratados con este medicamento realizó un intento de suicidio. Los pacientes

tratados con liraglutida (Saxenda®) deben ser monitoreados ante la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicidas, o ante cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento. Se debe interrumpir el uso de liraglutida (Saxenda®) en los pacientes que experimenten comportamientos o pensamientos suicidas; y evitar su uso en aquellos con antecedentes de intentos de suicidio o ideación suicida activa^{6,7}.

2.3. Contraindicaciones

El uso de liraglutida (Saxenda®) se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

- × Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo (CMT) o pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2^{6,7}.
- × Pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave a liraglutida o a cualquiera de los componentes del producto^{6,7,14}.
- × Embarazo^{6,7}.

3. Comentarios finales

Para reducir al mínimo el riesgo de efectos adversos de liraglutida durante su uso, este medicamento fue aprobado bajo un plan de gestión de riesgos. Es necesario que los profesionales de la salud estén informados sobre los riesgos graves de este medicamento, como el carcinoma medular tiroideo y la pancreatitis aguda; de modo de aconsejar apropiadamente al paciente y tomar las medidas pertinentes.

Existe cierta incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en lo referente al riesgo de neoplasias, por lo que se destaca la necesidad de contar con resultados de estudios a largo plazo, para completar el perfil de seguridad de este medicamento.

NOTA: es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del 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 al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Agradecimientos: a la Dra. Susana Nuñez Montoya por la lectura crítica del manuscrito y a la Dra. Sonia Uema por su edición.

Revisor/es externo/s: Esp. Mariano Madurga Sanz y Dra. Elena María Vega.

Comité Editorial (Resolución HCD 1196/2017 FCQ-UNC)

Dras. Susana Nuñez Montoya, Mariana Vallejo, Analía Valdomero, Flavia Bollati, Natalia Ángel Villegas y Mgter. Carolina Romañuk.

Bibliografía

1. Liraglutide for weight management. DTB. 2017;55:78-81.

2. FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet] [acceso: 19/12/18]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
3. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Saxenda® [Internet] [acceso: 22/11/18]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/saxenda-epar-summary-public_en.pdf
4. ANMAT Disposición 7565/18 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 23/11/18]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2018/Dispo_7565-18.pdf
5. Liraglutide (Saxenda®) and obesity. Still no satisfactory weight loss drugs. *Prescrire Int* [Revista en Internet] 2016 [acceso: 23/11/18]; 25 (167): 5-8 Disponible en: <http://english.prescrire.org/en/81/168/51641/0/NewsDetails.aspx>
6. FDA Professional Drug Information. Saxenda® [Internet] [fecha de actualización: 1/09/18; acceso: 22/11/18]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/saxenda.html#s-43685-7>
7. Novo Nordisk Canada. Product Monograph Saxenda® [Internet] [fecha de actualización: 12/07/17; acceso: 22/11/18]. Disponible en: http://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda_PM_English.pdf
8. Fundación Femeba. Liraglutida: no recomendada para la obesidad [Internet] [acceso: 23/11/18]. Disponible en: <http://www.fundacionfemeba.org.ar/farmacologia/liraglutida-no-recomendada-para-la-obesidad>
9. *Clinical Pharmacology* [Internet]. EEUU: © 2018 Elsevier Inc. [acceso: 22/11/18]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (Acceso restringido).
10. Saxenda® REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)[Internet] [acceso: 23/11/18]. Disponible en: https://www.saxendarems.com/content/dam/novonordisk/saxendarems/Documents/USA17SAM01963_SAX_REMS_Fact_Sheet.pdf
11. Medscape. FDA Approvals. FDA Approves Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss [Internet] [fecha de actualización: 23/12/14; acceso: 22/11/18]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/837147>
12. Parks M, Rosebraugh C. Weighing Risks and Benefits of Liraglutide-The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy. *N Engl J Med* [Revista en Internet] 2010 [acceso: 23/11/18]; 362(9):774-7 Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1001578?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
13. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01511393. Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: a Case-Series Registry [Internet] [acceso: 21/11/18]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511393>
14. European Medicines Agency. Saxenda® EPAR Summary of product characteristics [Internet] [acceso: 22/11/18]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_es.pdf

El **Boletín CIME** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.

Anexo

Reacciones adversas informadas con liraglutida (Saxenda®) con una frecuencia superior al 1%

Reacciones adversas	Liraglutida (%)	Placebo (%)
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	39,3	13,8
Diarrea	20,9	9,9
Constipación	19,4	8,5
Vómitos	15,7	3,9
Dispepsia	9,6	2,9
Dolor abdominal	5,4	3,1
Dolor abdominal superior	5,1	2,7
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	4,7	1,7
Distensión abdominal	4,5	3,0
Eructos	4,5	0,2
Flatulencia	4,0	2,5
Sequedad de boca	2,3	1,0
Gastritis	1,4	1,1
Trastornos hepatobiliares		
Colelitiasis	2,2	0,8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipoglucemia*	1,6	1,1
Disminución del apetito	10,0	2,3
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio**	2,4	1,7
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	6,9	5,0
Disgeusia	1,6	0,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	7,5	4,6
Astenia	2,1	0,8
Reacciones en el lugar de inyección	1-10	0,1-0,6
Exploraciones complementarias		
Aumento de lipasa	5,3	2,2
Aumento de amilasa	1,4	0,7

*Se notificaron casos de hipoglucemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio.

**Principalmente observado durante las tres primeras semanas de tratamiento