

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saxenda 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 6 mg di liraglutide*. Una penna preriempita contiene 18 mg di liraglutide in 3 ml.

* analogo del Glucagon-like peptide 1 (GLP- 1) umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione isotonica, limpida e incolore o quasi incolore; pH=8,15.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Saxenda è indicato in aggiunta a una dieta povera di calorie e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale

- ≥ 30 kg/m² (obesi), o
- da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbilità correlata al peso quali disglicemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno.

Il trattamento con Saxenda deve essere interrotto dopo 12 settimane alla dose di 3,0 mg/die se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale è di 0,6 mg una volta al giorno. La dose deve essere aumentata fino a 3,0 mg una volta al giorno con incrementi di 0,6 mg, a intervalli di almeno una settimana, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale (vedere tabella 1). Se l'aumento al livello di dose successivo non è tollerato per due settimane consecutive, considerare l'interruzione del trattamento. Non sono raccomandate dosi superiori a 3,0 mg al giorno.

Tabella 1. Schema di aumento della dose

	Dose	Settimane
Aumento della dose - 4 settimane	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose di mantenimento	3,0 mg	

Dose saltata

Se una dose viene saltata entro le 12 ore dall'orario in cui è iniettata abitualmente, il paziente deve iniettarla non appena possibile. Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, il paziente non deve iniettare la dose saltata e deve riprendere il regime di somministrazione una volta al giorno con la successiva dose pianificata. Non deve essere iniettata una dose doppia né si deve aumentare la dose per compensare la dose saltata.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

Saxenda non deve essere utilizzato in associazione con un altro agonista del recettore del GLP-1.

Quando si inizia il trattamento con Saxenda, si deve considerare di ridurre la dose co-somministrata di insulina o di secretagoghi dell'insulina (quali le sulfaniluree) al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di insulina o di secretagoghi dell'insulina (vedere paragrafo 4.4.).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è richiesta la correzione della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata e l'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata (clearance della creatinina >30 ml/min). Saxenda non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min), compresi i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Non è raccomandata correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata. Saxenda non è raccomandato per l'uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Saxenda nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta.

Modo di somministrazione

Saxenda è esclusivamente per uso sottocutaneo. Non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Saxenda si somministra una volta al giorno in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti. Deve essere iniettato nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Il sito di iniezione e l'orario possono essere variati senza necessità di correzione della dose. Tuttavia, una volta scelto l'orario del giorno più conveniente, è preferibile iniettare Saxenda all'incirca alla stessa ora.

Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a liraglutide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti con insufficienza cardiaca

Non vi è nessuna esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la NYHA (*New York Heart Association*) e pertanto, liraglutide non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Popolazioni speciali

La sicurezza e l'efficacia di liraglutide per la gestione del peso corporeo non sono state stabilite in pazienti:

- di età pari o superiore a 75 anni,
- trattati con altri prodotti per la gestione del peso,
- con obesità secondaria a disturbi endocrinologici o dell'alimentazione oppure al trattamento con medicinali che possono causare un aumento di peso,
- con grave compromissione della funzionalità renale,
- con grave compromissione della funzionalità epatica.

L'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Poiché liraglutide non è stata studiata per la gestione del peso in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, deve essere usata con cautela in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

L'esperienza clinica nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale e gastroparesi diabetica è limitata. L'uso di liraglutide non è raccomandato in questi pazienti poiché è associato a reazioni avverse gastrointestinali transitorie, tra cui nausea, vomito e diarrea.

Pancreatite

Pancreatiti acute sono state osservate durante l'uso di agonisti del recettore del GLP-1. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di liraglutide deve essere interrotta; se la pancreatite acuta è confermata, liraglutide non deve essere risomministrata.

Colelitiasi e colecistite

Negli studi clinici per la gestione del peso, è stato osservato un tasso più elevato di colelitiasi e colecistite in pazienti trattati con liraglutide rispetto a pazienti trattati con placebo. Il fatto che un sostanziale calo ponderale possa aumentare il rischio di colelitiasi e quindi di colecistite spiega solo in parte il tasso più elevato con liraglutide. La colelitiasi e la colecistite possono condurre al ricovero ospedaliero e alla colecistectomia. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della colelitiasi e della colecistite.

Patologia tiroidea

Negli studi clinici condotti nel diabete di tipo 2, sono stati riportati eventi avversi tiroidei, come gozzo, in particolare in pazienti con patologie tiroidee preesistenti. Pertanto, liraglutide deve essere usato con attenzione nei pazienti con patologia tiroidea.

Frequenza cardiaca

Negli studi clinici è stato osservato un aumento medio della frequenza cardiaca con liraglutide (vedere paragrafo 5.1). La frequenza cardiaca deve essere monitorata a intervalli regolari secondo la pratica

clinica abituale. I pazienti devono essere informati dei sintomi dell'aumento della frequenza cardiaca (palpitazioni o sensazione di accelerazione del battito cardiaco a riposo). Per i pazienti che manifestano un aumento sostenuto e clinicamente rilevante della frequenza cardiaca a riposo, il trattamento con liraglutide deve essere interrotto.

Disidratazione

Segni e sintomi di disidratazione, compresi compromissione della funzionalità renale e insufficienza renale acuta sono stati riportati in pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1. I pazienti trattati con liraglutide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in caso di effetti indesiderati gastrointestinali e prendere precauzioni per evitare deplezione dei fluidi.

Ipoglicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2

I pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con liraglutide in combinazione con un'insulina e/o sulfanilurea possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di insulina e/o sulfanilurea.

Iperglicemia nei pazienti trattati con insulina con diabete mellito

Saxenda non deve essere usato in sostituzione dell'insulina nei pazienti con diabete mellito. È stata segnalata l'insorgenza di chetoacidosi diabetica in pazienti insulino-dipendenti a seguito di una rapida interruzione o di riduzione della dose di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Saxenda contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto il medicinale è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In vitro, liraglutide ha mostrato un potenziale molto basso di coinvolgimento in interazioni farmacocinetiche con altre sostanze attive correlate al citocromo P450 (CYP) e al legame alle proteine plasmatiche.

Il lieve ritardo dello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può influire sull'assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi di interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento e quindi non è richiesta la correzione della dose.

Sono stati effettuati studi di interazione con 1,8 mg di liraglutide. L'effetto sulla velocità di svuotamento gastrico era equivalente tra liraglutide 1,8 mg e 3,0 mg ($AUC_{0-300 \text{ min}}$ del paracetamolo). Pochi pazienti trattati con liraglutide hanno riferito almeno un episodio di diarrea grave. La diarrea può influire sull'assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza.

Warfarin e altri derivati cumarinici

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non è possibile escludere un'interazione clinicamente rilevante con sostanze attive a bassa solubilità o indice terapeutico stretto, quali il warfarin. All'inizio della terapia con liraglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici, si raccomanda un monitoraggio più frequente del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR).

Paracetamolo (Acetaminofene)

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1.000 mg. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 31% e il t_{max} mediano è stato ritardato fino a 15 min. Non è richiesta la correzione della dose per l'uso concomitante di paracetamolo.

Atorvastatina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina in maniera clinicamente rilevante dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina da 40 mg. Pertanto, non è richiesta la correzione della dose di atorvastatina quando somministrata con liraglutide. La C_{max} dell'atorvastatina è diminuita del 38% e il t_{max} mediano è stato ritardato da 1 ora a 3 ore con liraglutide.

Griseofulvina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di griseofulvina dopo la somministrazione di una dose singola di griseofulvina da 500 mg. La C_{max} della griseofulvina è aumentata del 37%, mentre il t_{max} mediano non è cambiato. Non è richiesta la correzione della dose di griseofulvina e di altri composti con bassa solubilità ed elevata permeabilità.

Digossina

La somministrazione di una dose singola di digossina da 1 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC della digossina del 16%; la C_{max} è diminuita del 31%. Il t_{max} mediano della digossina è stato ritardato da 1 ora a 1,5 ore. Sulla base di questi risultati non è richiesta la correzione della dose di digossina.

Lisinopril

La somministrazione di una dose singola di lisinopril da 20 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC di lisinopril del 15%; la C_{max} è diminuita del 27%. Il t_{max} mediano di lisinopril è stato ritardato da 6 ore a 8 ore con liraglutide. Sulla base di questi risultati, non è richiesta la correzione della dose di lisinopril.

Contraccettivi orali

Liraglutide ha ridotto la C_{max} di etinilestradiolo e levonorgestrel rispettivamente del 12% e del 13% successivamente alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale. Il t_{max} è stato ritardato di 1,5 ore con liraglutide per entrambi i composti. Non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione generale di etinilestradiolo o levonorgestrel. Si prevede pertanto che l'effetto contraccettivo non venga alterato in caso di co-somministrazione con liraglutide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di liraglutide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Liraglutide non deve essere usato durante la gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con liraglutide deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se liraglutide sia escreta nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con struttura simile è basso. Gli studi non-clinici hanno mostrato una riduzione della crescita neonatale correlata al trattamento in ratti lattanti (vedere paragrafo 5.3). Poiché non vi è esperienza, Saxenda non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Ad eccezione di una leggera diminuzione del numero di attecchimenti, gli studi sugli animali non

hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Saxenda non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, vertigini possono essere avvertite principalmente durante i primi 3 mesi di trattamento con Saxenda. La guida o l'uso di macchinari devono essere esercitati con cautela in caso di vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

La sicurezza di Saxenda è stata valutata in 5 studi clinici in doppio cieco, placebo controllati nei quali sono stati arruolati 5.813 pazienti obesi o in sovrappeso con almeno una comorbidità correlata al peso. In generale, le reazioni gastrointestinali sono state le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante il trattamento (67,9%) (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate').

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse individuate. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia*	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Insonnia**		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Disgeusia		
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Diarrea Stipsi	Bocca secca Dispepsia Gastrite Malattia da reflusso gastroesofageo Dolore addominale superiore Flatulenza Eruttazione Distensione dell'addome	Pancreatite*** Ritardato svuotamento gastrico****	
Patologie epatobiliari		Colelitiasi***	Colecistite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria	

Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale acuta Compromissione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni al sito di iniezione Astenia Affaticamento	Malessere	
Esami diagnostici		Lipasi aumentata Amilasi aumentata		

*Ipoglicemia (in base a sintomi auto-riferiti dai pazienti e non confermati da misurazioni della glicemia) segnalata in pazienti non affetti da diabete mellito di tipo 2 trattati con Saxenda in combinazione con la dieta e l'esercizio fisico. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate'.

**L'insonnia è stata osservata prevalentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

*** Vedere paragrafo 4.4.

****Da studi clinici controllati di fase 2, 3a e 3b.

Descrizione di reazioni avverse selezionate:

Ipoglicemia in pazienti non affetti da diabete mellito di tipo 2

Negli studi clinici condotti in pazienti in sovrappeso o obesi non affetti da diabete mellito di tipo 2 trattati con Saxenda in combinazione con la dieta e l'esercizio fisico, non sono stati segnalati eventi ipoglicemici gravi (con necessità di assistenza da parte di una terza persona). Sono stati segnalati sintomi di eventi ipoglicemici dall'1,6% dei pazienti trattati con Saxenda e dall'1,1% dei pazienti trattati con placebo; tuttavia, questi eventi non erano confermati da misurazioni della glicemia. La maggior parte degli eventi era di lieve intensità.

Ipoglicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2

In uno studio clinico condotto in pazienti in sovrappeso o obesi con diabete mellito di tipo 2 trattati con Saxenda in combinazione con la dieta e l'esercizio fisico, è stata segnalata ipoglicemia grave (con necessità di assistenza da parte di una terza persona) dallo 0,7% dei pazienti trattati con Saxenda e solo dai pazienti trattati in concomitanza con sulfanilurea. Inoltre, in questi pazienti è stata segnalata ipoglicemia sintomatica documentata nel 43,6% dei pazienti trattati con Saxenda e dal 27,3% dei pazienti trattati con placebo. Tra i pazienti non trattati in concomitanza con sulfanilurea, il 15,7% dei pazienti trattati con Saxenda e il 7,6% dei pazienti trattati con placebo hanno segnalato eventi ipoglicemici sintomatici documentati (definiti da glucosio plasmatico $\leq 3,9$ mmol/L accompagnato da sintomi).

Ipoglicemia in pazienti con diabete mellito di tipo II trattati con insulina

In uno studio clinico condotto in pazienti in sovrappeso o obesi con diabete di tipo II trattati con insulina e liraglutide 3,0 mg/giorno in combinazione con la dieta e l'esercizio fisico fino a due antidiabetici orali, è stata segnalata ipoglicemia severa (con necessità di assistenza da parte di una terza persona) dall'1,5% dei pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg/giorno. In questo studio è stata segnalata ipoglicemia sintomatica (definita da glucosio plasmatico $\leq 3,9$ mmol/L accompagnato da sintomi) documentata nel 47,2% dei pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg/giorno e dal 51,8% dei pazienti trattati con placebo. Tra i pazienti non trattati in concomitanza con sulfanilurea, il 60,9% dei pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg/giorno e il 60,0% dei pazienti trattati con il placebo hanno segnalato eventi ipoglicemici sintomatici documentati.

Reazioni avverse gastrointestinali

La maggior parte degli episodi di eventi gastrointestinali era di intensità da lieve a moderata, transitoria e non ha portato all'interruzione della terapia. Le reazioni si sono verificate in genere durante le prime settimane di trattamento e si sono attenuate nell'arco di alcuni giorni o settimane di trattamento continuato.

I pazienti di età ≥ 65 anni possono manifestare più effetti gastrointestinali quando vengono trattati con Saxenda.

I pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min) possono andare incontro a più effetti gastrointestinali durante il trattamento con Saxenda.

Insufficienza renale acuta

Nei pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta. La maggior parte degli eventi segnalati si è verificata in pazienti che avevano manifestato nausea, vomito o diarrea con conseguente deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche

Pochi casi di reazioni anafilattiche con sintomi addizionali come ipotensione, palpitazioni, dispnea ed edema sono stati riportati durante la commercializzazione di liraglutide. Le reazioni anafilattiche potrebbero essere potenzialmente letali. Se si sospetta una reazione anafilattica, il trattamento con liraglutide deve essere interrotto e non deve essere ripreso (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni al sito di iniezione

Sono state segnalate reazioni al sito di iniezione nei pazienti trattati con Saxenda. Queste reazioni di solito erano lievi e transitorie e la maggior parte sono scomparse proseguendo il trattamento.

Tachicardia

Negli studi clinici è stata segnalata tachicardia nello 0,6% dei pazienti trattati con Saxenda e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli eventi era di intensità lieve o moderata. Gli eventi erano isolati e la maggior parte si sono risolti proseguendo il trattamento con Saxenda.

Popolazione pediatrica

Saxenda non è raccomandato per l'utilizzo in pazienti pediatrici. I disturbi gastrointestinali sono stati gli eventi avversi segnalati più frequentemente in due studi a dosaggio incrementale conclusi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggi fino a 72 mg (24 volte la dose raccomandata per la gestione del peso corporeo) sono stati riportati in studi clinici e successivamente alla commercializzazione di liraglutide. Gli eventi segnalati hanno incluso nausea e vomito grave, che sono anche i sintomi previsti di un sovradosaggio con liraglutide. Nessuno dei casi riportati ha incluso ipoglicemia grave. Tutti i pazienti sono guariti senza complicanze.

In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente. I pazienti devono essere osservati per segni di disidratazione e deve essere monitorato il glucosio plasmatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1). Codice ATC: A10BJ02

Meccanismo d'azione

Liraglutide è un analogo acilato del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) umano, con un'omologia di sequenza degli aminoacidi del 97% rispetto al GLP-1 umano endogeno. Liraglutide si lega al recettore del GLP-1 (GLP-1R) attivandolo.

Il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'appetito e del consumo di cibo, ma l'esatto meccanismo d'azione non è completamente chiaro. Negli studi sugli animali, la somministrazione periferica di liraglutide ha indotto l'assorbimento in regioni cerebrali specifiche deputate alla regolazione dell'appetito, dove liraglutide, mediante l'attivazione specifica del GLP-1R, ha aumentato i principali segnali di sazietà e ha diminuito i principali segnali di fame, inducendo pertanto una riduzione del peso corporeo.

I recettori del GLP-1 sono anche espressi in sedi specifiche nel cuore, nel sistemavascolare, nel sistema immunitario e nei reni. Nei modelli aterosclerotici di topo, liraglutide previene la progressione della placca aortica e riduce l'infiammazione nella placca. Inoltre, liraglutide ha effetti benefici sui lipidi plasmatici. Liraglutide non riduce le dimensioni di placche aterosclerotiche già formate.

Effetti farmacodinamici

Liraglutide riduce il peso corporeo nell'uomo prevalentemente attraverso la perdita di massa grassa con diminuzioni relative del grasso viscerale maggiori della perdita di grasso sottocutaneo. Liraglutide regola l'appetito aumentando le sensazioni di pienezza e di sazietà e diminuendo contemporaneamente le sensazioni di fame e di desiderio di consumo di cibo, inducendo quindi una riduzione dell'apporto di cibo. Liraglutide non aumenta il consumo energetico rispetto al placebo.

Liraglutide stimola la secrezione di insulina e riduce la secrezione di glucagone in modo glucosio-dipendente, inducendo una diminuzione del glucosio a digiuno e post-prandiale. L'effetto ipoglicemizzante è più marcato nei pazienti con pre-diabete e diabete rispetto ai pazienti normoglicemici. Gli studi clinici suggeriscono che liraglutide migliori e sostenga la funzionalità delle cellule beta, secondo HOMA-B e il rapporto tra proinsulina e insulina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo in combinazione con un ridotto apporto calorico e un aumento dell'attività fisica sono state valutate in quattro studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, nei quali sono stati arruolati complessivamente 5.358 pazienti.

- **Studio 1 (SCALE Obesità e Pre-diabete - 1839):** un totale di 3.731 pazienti con obesità ($IMC \geq 30$ kg/m²) o in sovrappeso ($IMC \geq 27$ kg/m²) con dislipidemia e/o ipertensione sono stati divisi in base alla condizione di pre-diabete allo screening e di IMC al basale (≥ 30 kg/m² or < 30 kg/m²). Tutti i 3.731 pazienti sono stati randomizzati a 56 settimane di trattamento e 2.254 pazienti con pre-diabete allo screening sono stati randomizzati a 160 settimane di trattamento. Entrambi i periodi di trattamento sono stati seguiti da un periodo osservazionale di 12 settimane

senza medicinale o trattati con placebo. La terapia di base del trattamento per tutti i pazienti è stata l'intervento sullo stile di vita sotto forma di dieta a basso regime energetico ed esercizio fisico.

Alla settimana 56 dello studio 1 è stata valutata una perdita di peso in tutti i 3.731 pazienti randomizzati (di cui 2.590 hanno completato lo studio).

Alla settimana 160 dello studio 1 è stato valutato il tempo di insorgenza del diabete tipo 2 nei 2.254 pazienti randomizzati con pre-diabete (di cui 1.128 hanno completato lo studio).

- **Studio 2 (SCALE Diabete - 1922):** studio della durata di 56 settimane per la valutazione del calo ponderale in 846 pazienti randomizzati obesi e in sovrappeso (di cui 628 hanno completato lo studio) con diabete mellito di tipo 2 controllato in modo insufficiente (intervallo HbA_{1c} 7–10%). Il trattamento di base all'inizio dello studio era solamente dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfanilurea, un glitazone in monoterapia o qualsiasi combinazione di questi medicinali.
- **Studio 3 (SCALE Apnea nel sonno - 3970):** studio della durata di 32 settimane per la valutazione della gravità dell'apnea nel sonno e del calo ponderale in 359 pazienti randomizzati obesi (di cui 276 hanno completato lo studio) con apnea ostruttiva nel sonno moderata o grave.
- **Studio 4 (SCALE Mantenimento - 1923):** studio della durata di 56 settimane per la valutazione del mantenimento del peso corporeo e del calo ponderale in 422 pazienti randomizzati obesi e in sovrappeso (di cui 305 hanno completato lo studio) con ipertensione o dislipidemia, dopo un precedente calo ponderale $\geq 5\%$ indotto da una dieta a basso apporto calorico.

Peso corporeo

Con liraglutide è stato raggiunto un calo ponderale superiore rispetto al placebo nei pazienti obesi/in sovrappeso in tutti i gruppi studiati. Nelle popolazioni degli studi, percentuali più elevate di pazienti hanno conseguito un calo ponderale $\geq 5\%$ e $>10\%$ con liraglutide rispetto al placebo (tabelle 3–5). Nelle 160 settimane dello studio 1, la perdita di peso è avvenuta principalmente durante il primo anno e si è mantenuta per tutte le 160 settimane. Nello studio 4, un numero maggiore di pazienti trattati con liraglutide ha mantenuto il calo ponderale ottenuto prima dell'inizio del trattamento rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 81,4% e 48,9%). Dati specifici su calo ponderale, pazienti responsivi, andamento nel tempo e distribuzione cumulativa della variazione del peso (%) per gli studi 1–4 sono riportati nelle tabelle 3–7 e nelle figure 1, 2 e 3.

Risposta di calo ponderale dopo 12 settimane di trattamento con liraglutide (3.0 mg)

Per definizione, i pazienti precocemente responsivi erano quelli che raggiungevano $\geq 5\%$ di calo ponderale dopo 12 settimane con la dose di trattamento con liraglutide (4 settimane di aumento della dose e 12 settimane con la dose di trattamento). Nella parte dello studio 1 a 56 settimane, il 67,5% dei soggetti ha conseguito $\geq 5\%$ di calo ponderale dopo 12 settimane. Nello studio 2, il 50,4% dei soggetti ha conseguito $\geq 5\%$ di calo ponderale dopo 12 settimane. Si prevede che proseguendo il trattamento con liraglutide, l'86,2% di questi pazienti precocemente responsivi raggiunga un calo ponderale $\geq 5\%$ e il 51% raggiunga un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno di terapia. Il calo ponderale medio previsto nei pazienti precocemente responsivi che completano 1 anno di trattamento è dell'11,2% del peso corporeo basale (9,7% per i soggetti di sesso maschile e 11,6% per i soggetti di sesso femminile). Per i pazienti che hanno raggiunto un calo ponderale $< 5\%$ dopo 12 settimane di dose di trattamento di liraglutide, la percentuale di pazienti che non raggiunge un calo ponderale $\geq 10\%$ dopo 1 anno è del 93,4%.

Controllo glicemico

Il trattamento con liraglutide ha migliorato significativamente i parametri glicemici in tutte le sottopopolazioni con normoglicemia, con pre-diabete e con diabete mellito di tipo 2. Nella parte dello studio 1 a 56 settimane, un numero inferiore di pazienti trattati con liraglutide ha sviluppato diabete mellito di tipo 2 rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,2% rispetto a 1,1%). In un numero maggiore di pazienti con pre-diabete al basale il pre-diabete è regredito rispetto ai pazienti trattati con placebo (69,2% rispetto a 32,7%). Nella parte dello studio 1 a 160 settimane, il principale endpoint di efficacia

è stato la proporzione di pazienti con insorgenza di diabete mellito di tipo 2 valutato come tempo trascorso di insorgenza. Alla settimana 160, mentre erano ancora in trattamento, al 3% dei pazienti trattati con Saxenda e all'11% dei pazienti trattati con il placebo è stato diagnosticato o diabete di tipo 2. Il tempo stimato di insorgenza del diabete mellito di tipo 2 per i pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg è stato 2,7 volte più lungo (IC 95% [1,9, 3,9]) e il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 è stato di 0,2 per liraglutide rispetto al placebo.

Fattori di rischio cardiometabolici

Il trattamento con liraglutide ha migliorato significativamente la pressione arteriosa sistolica e la circonferenza della vita rispetto al placebo (tabelle 3, 4 e 5).

Indice apnea-ipopnea (Apnoea-Hypopnoea Index, AHI)

Il trattamento con liraglutide ha ridotto significativamente la gravità dell'apnea ostruttiva nel sonno valutata in termini di variazione dal basale nell'AHI rispetto al placebo (tabella 6).

Tabella 3. Studio 1: Variazioni del peso corporeo, della glicemia e dei parametri cardiometabolici dal basale alla settimana 56

	Saxenda (N=2.437)	Placebo (N=1.225)	Saxenda vs placebo		
Peso corporeo					
Basale, kg (DS)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Variazione media alla settimana 56, kg (IC al 95%)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Percentuale di pazienti che hanno perso ≥5% del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Percentuale di pazienti che hanno perso >10% del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glicemia e fattori cardiometabolici					
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
FPG, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Circonferenza della vita, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Full Analysis Set. Per peso corporeo, HbA_{1c}, FPG, pressione arteriosa e circonferenza della vita, i valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 56 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 56 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso ≥5/>10% di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervallo di confidenza. FPG=glucosio plasmatico a digiuno. DS=deviazione standard.

Tabella 4 Studio 1: Variazioni dal basale del peso corporeo, della glicemia e dei parametri cardiometabolici alla settimana 160

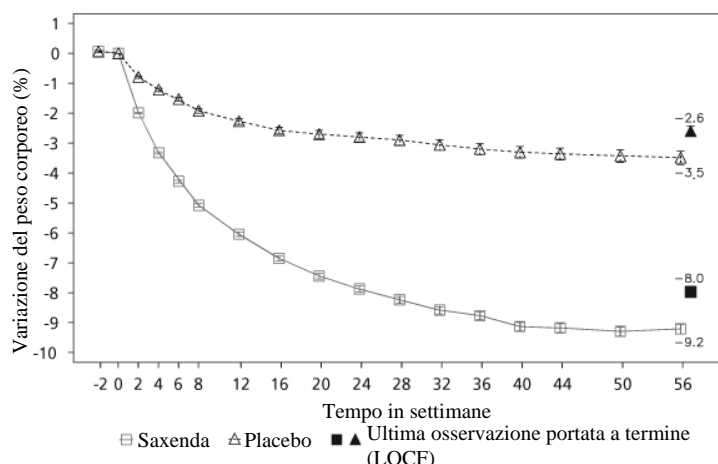
	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda vs placebo
Peso corporeo			
Basale, kg (DS)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	
Variazione media alla settimana	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)

160, % (IC al 95%)			
Variazione media alla settimana	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
160, kg (IC al 95%)			
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 160, % (IC al 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 160, % (IC al 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)

Glicemia e fattori cardiometabolici	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
FPG, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8* (-3,8; -1,8)
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circonferenza della vita, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Full Analysis Set. Per peso corporeo, HbA_{1c}, FPG, pressione arteriosa e circonferenza della vita, i valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 160 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 160 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ / $>10\%$ di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine.

** p<0,0001. IC=intervallo di confidenza. FPG=glucosio plasmatico a digiuno. DS=deviazione standard.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ciascuna visita pianificata

Figura 1. Variazione del peso corporeo (%) dal basale in funzione del tempo nello studio 1 (dalla 0-56 settimana)

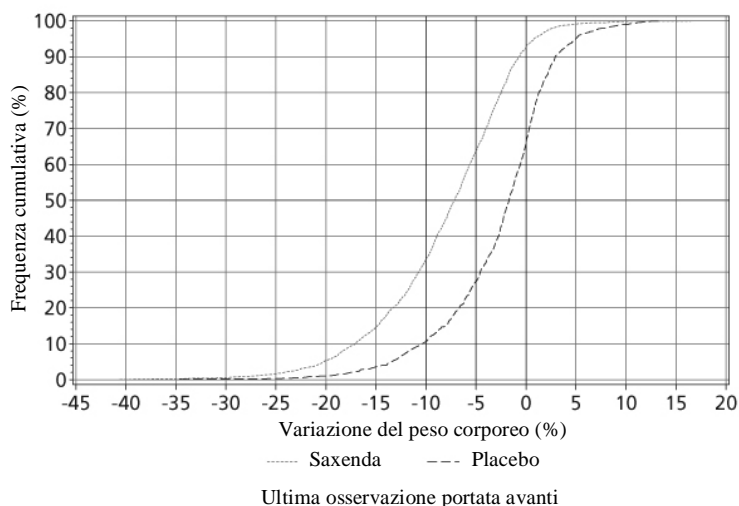


Figura 2. Distribuzione cumulativa della variazione del peso (%) dopo 56 settimane di trattamento nello studio 1

Tabella 5. Studio 2: Variazioni del peso corporeo, della glicemia e dei parametri cardiometabolici dal basale alla settimana 56

	Saxenda (N=412)		Placebo (N=211)		Saxenda vs placebo
Peso corporeo					
Basale, kg (DS)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Variazione media alla settimana 56, kg (IC al 95%)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glicemia e fattori cardiometabolici					
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
FPG, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circonferenza della vita, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Full Analysis Set. Per peso corporeo, HbA_{1c}, FPG, pressione arteriosa e circonferenza della vita, i valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 56 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 56 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ / $>10\%$ di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. IC=intervallo di confidenza. FPG=glucosio plasmatico a digiuno. DS=deviazione standard.

Tabella 6. Studio 3: Variazioni del peso corporeo e dell'indice di apnea-ipopnea dal basale alla settimana 32

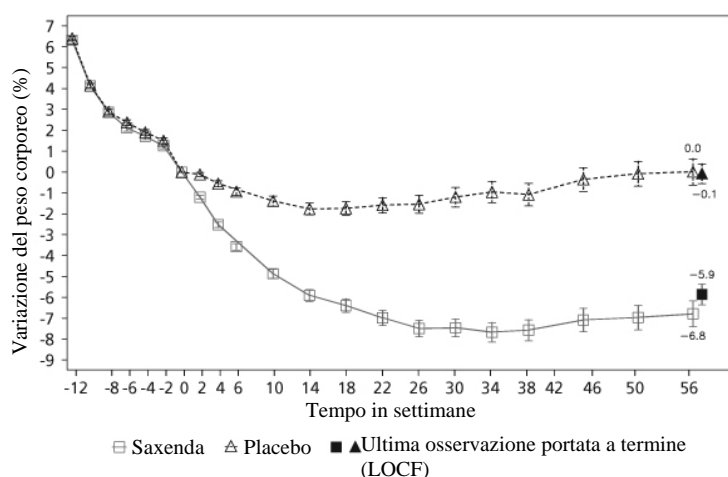
	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs placebo		
Peso corporeo					
Basale, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Variazione media alla settimana 32, % (IC al 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Variazione media alla settimana 32, kg (IC al 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 32, % (IC al 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 32, % (IC al 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
Indice apnea-ipopnea, eventi/ora	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Full Analysis Set. I valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 32 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 32 sono differenze stimate (IC al 95%). Per le percentuali di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ / $>10\%$ di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. IC=intervallo di confidenza. DS=deviazione standard.

Tabella 7. Studio 4: Variazioni del peso corporeo dal basale alla settimana 56

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda vs placebo
Basale, kg (DS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Variazione media alla settimana 56, kg (IC al 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Full Analysis Set. I valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 56 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 56 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ / $>10\%$ di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata avanti. ** $p < 0,0001$. IC=intervallo di confidenza. DS=deviazione standard.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ciascuna visita pianificata

Figura 3. Variazione del peso corporeo (%) dalla randomizzazione (settimana 0) in funzione del tempo nello studio 4

Prima della settimana 0 i pazienti erano trattati solo con la dieta a basso apporto calorico e l'esercizio fisico. Alla settimana 0 i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Saxenda o placebo.

Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene dei prodotti farmaceutici contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-liraglutide a seguito del trattamento con liraglutide. Negli studi clinici, il 2,5% dei pazienti trattati con liraglutide ha sviluppato anticorpi anti-liraglutide. La formazione di anticorpi non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia di liraglutide.

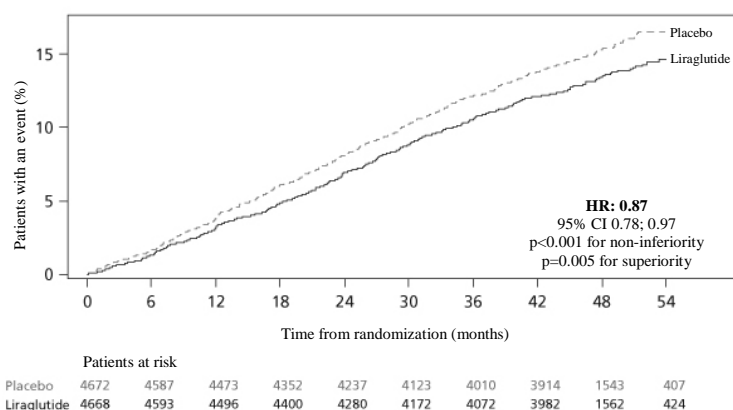
Valutazione cardiovascolare

Gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular event, MACE*) sono stati giudicati da un gruppo indipendente esterno di esperti e sono stati definiti come infarto miocardico non mortale, ictus non mortale e morte cardiovascolare. In tutti gli studi clinici a lungo termine condotti con Saxenda, si sono verificati 6 MACE nei pazienti trattati con liraglutide e 10 MACE nei pazienti trattati con placebo. Il rapporto di rischio con l'IC al 95% è 0,33 [0,12-0,90] per liraglutide rispetto a placebo. Negli studi clinici di fase 3 condotti con liraglutide si è osservato un aumento medio della frequenza cardiaca di 2,5 battiti al minuto (intervallo tra gli studi compreso tra 1,6 e 3,6 battiti al minuto). La frequenza cardiaca ha raggiunto il picco massimo dopo circa 6 settimane. L'impatto clinico a lungo termine di questo aumento medio della frequenza cardiaca non è stato stabilito. La variazione della frequenza cardiaca era reversibile con l'interruzione di liraglutide (vedere paragrafo 4.4).

Lo studio clinico LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) ha coinvolto 9.340 pazienti con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllato. La maggior parte di questi mostravano patologie cardiovascolari già accertate. I pazienti sono stati randomizzati a una dose giornaliera di liraglutide fino a 1,8 mg (4.688) o a placebo (4.672), entrambi su esperienze precedenti di standard terapeutici.

La durata dell'esposizione era tra i 3,5 e i 5 anni. L'età media era di 64 anni e il BMI medio di 32,5 kg/m². La media basale di HbA_{1c} era di 8,7 ed è migliorata dopo 3 anni dell'1,2 % nei pazienti assegnati con liraglutide e dello 0,8% nei pazienti assegnati con il placebo. L'endpoint primario è stato la stima del tempo intercorso dalla randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non mortale o ictus non mortale.

Liraglutide ha ridotto significativamente il tasso degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (eventi dell'endpoint primario, MACE) rispetto al placebo (3,41 contro 3,90 su 100 pazienti/anno di osservazione nel gruppo trattato rispettivamente con liraglutide e con il placebo) con una riduzione del rischio del 13%, HR 0,87 [0,78, 0,97] [95% CI] (p=0,005) (vedere figura 4).



FAS: full analysis set.

Figura 4. Grafico Kaplan Meier del tempo sul primo MACE -FAS popolazione

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Saxenda in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'obesità e nel trattamento della sindrome di Prader-Willi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di liraglutide dopo l'iniezione sottocutanea era lento e la concentrazione massima si è raggiunta circa 11 ore dopo la somministrazione. La concentrazione media allo steady state di liraglutide ($AUC_{\tau/24}$) ha raggiunto circa 31 nmol/L nei pazienti obesi (IMC 30–40 kg/m²) dopo la somministrazione di 3 mg di liraglutide. L'esposizione a liraglutide aumentava in proporzione alla dose. La biodisponibilità assoluta di liraglutide dopo la somministrazione per via sottocutanea è di circa il 55%.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione dopo la somministrazione per via sottocutanea è di 20–25 L (per una persona di circa 100 kg di peso corporeo). Liraglutide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>98%).

Biotrasformazione

Durante le 24 ore successive alla somministrazione a soggetti sani di una dose singola di liraglutide-³H], il componente principale nel plasma era costituito da liraglutide intatto. Sono stati individuati due metaboliti plasmatici minori (≤9% e ≤5% della radioattività plasmatica totale).

Eliminazione

Liraglutide è metabolizzato a livello endogeno in modo simile alle proteine di grandi dimensioni senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione. Dopo una dose di liraglutide [³H], non è stato rilevato liraglutide intatto nelle urine o nelle feci. Solo una parte minore della radioattività somministrata è stata escreta sotto forma di metaboliti correlati a liraglutide nelle urine o nelle feci (rispettivamente 6% e 5%). La radioattività è stata escreta nelle urine e nelle feci principalmente nei primi 6–8 giorni e corrispondeva rispettivamente a tre metaboliti minori.

La clearance media successiva alla somministrazione per via sottocutanea di liraglutide è approssimativamente di 0,9–1,4 L/ora con un'emivita di eliminazione di circa 13 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti in sovrappeso e obesi di età compresa tra 18 e 82 anni. Non è richiesta la correzione della dose in base all'età.

Sesso

Sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione, i pazienti di sesso femminile hanno una clearance di liraglutide, corretta per il peso, inferiore del 24% rispetto ai soggetti di sesso maschile. Sulla base dei dati di risposta all'esposizione, non è necessaria la correzione della dose in base al sesso.

Origine etnica

L'origine etnica non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti in sovrappeso e obesi che includevano gruppi caucasici, neri, asiatici e ispanici/non ispanici.

Peso corporeo

L'esposizione a liraglutide diminuisce con l'aumentare del peso corporeo basale. La dose giornaliera di 3,0 mg di liraglutide ha fornito esposizioni sistemiche adeguate nell'intervallo di peso corporeo 60–234 kg valutato per la risposta all'esposizione negli studi clinici. L'esposizione a liraglutide non è stata studiata in pazienti di peso corporeo >234 kg.

Compromissione della funzionalità epatica

La farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di compromissione della funzionalità epatica in uno studio condotto con una dose singola (0,75 mg). L'esposizione a liraglutide era ridotta del 13–23% nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani. L'esposizione era significativamente inferiore (44%) nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave (punteggio di Child Pugh >9).

Compromissione della funzionalità renale

L'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale in uno studio con una dose singola (0,75 mg). L'esposizione a liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 26% nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50–80 ml/min), moderata (CrCl 30–50 ml/min) e grave (CrCl <30 ml/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio richiedenti dialisi.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate in studi clinici di farmacologia nella popolazione pediatrica con obesità rispettivamente dell'età di 12-17 anni (14 pazienti, con peso corporeo di 80 -122 kg) e 7-11 anni (16 pazienti, con peso corporeo di 45-87 kg).

L'esposizione a liraglutide negli adolescenti (età 12-17 anni) era simile a quella negli adulti con obesità. L'esposizione associata a 3.0 mg di liraglutide è risultata confrontabile in bambini di età tra 7 e 11 anni, adolescenti e adulti, dopo aggiustamento per peso corporeo

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Negli studi di carcinogenicità a due anni condotti su ratti e topi sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee. Nei ratti non è stata rilevata una dose senza evento avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL). Questi tumori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. Tali risultati nei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è verosimilmente bassa ma non può essere completamente esclusa. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti relativamente alla fertilità, ma si è osservato un lieve aumento dei decessi precoci degli embrioni alle dosi più elevate. La somministrazione di liraglutide durante il periodo centrale della gravidanza ha causato una riduzione del peso della madre e della crescita del feto con effetti equivoci sulle coste nei ratti e variazioni scheletriche nei conigli. La crescita neonatale risultava ridotta nei ratti durante l'esposizione a liraglutide e persisteva nel periodo post-svezzamento nel gruppo trattato con la dose elevata. Non è noto se la riduzione della crescita neonatale sia causata dalla riduzione del consumo di latte dovuta a un effetto diretto del GLP-1 o dalla riduzione della produzione di latte materno dovuta alla diminuzione dell'apporto calorico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato dibasico diidrato
Propilenglicole
Fenolo
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Le sostanze aggiunte a Saxenda possono causare una degradazione di liraglutide. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

Dopo il primo utilizzo: 1 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).
Non congelare.
Conservare lontano dal comparto congelatore.

Dopo il primo utilizzo: conservare sotto 30°C o conservare in frigorifero (2°C–8°C).
Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un strato laminato di gomma

(bromobutile/poli-isoprene) contenuta in una penna preriempita multidose monouso realizzata in polipropilene, poliacetale, policarbonato e acrilonitrilbutadienstirene.

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione ed è in grado di erogare dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.

Confezioni da 1, 3 o 5 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non utilizzare la soluzione se non appare limpida e incolore o quasi incolore.

Saxenda non deve essere usato se è stato congelato.

La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32 G.

Gli aghi non sono inclusi.

Si deve raccomandare al paziente di eliminare l'ago dopo ogni iniezione e di conservare la penna senza ago inserito per evitare contaminazioni, infezioni e perdite. Il rispetto di tali istruzioni assicura inoltre l'accuratezza della dose.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/992/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2015

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per l'invio degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saxenda 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
liraglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 ml contiene 6 mg di liraglutide. Una penna preriempita contiene 18 mg di liraglutide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico diidrato, propilenglicole, fenolo, acido cloridrico/sodio idrossido (per aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna
3 penne
5 penne

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione ed è in grado di erogare dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito

Per l'uso da parte di una singola persona

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Gettare la penna 1 mese dopo il primo utilizzo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Dopo il primo utilizzo della penna, conservare sotto 30°C o in frigorifero

Conservare la penna con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Saxenda

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Saxenda 6 mg/ml per iniezione
liraglutide
Usa SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Saxenda 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita liraglutide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Saxenda e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Saxenda
3. Come usare Saxenda
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Saxenda
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Saxenda e a cosa serve

Che cos'è Saxenda

Saxenda è un medicinale per la perdita del peso che contiene il principio attivo liraglutide. È simile a un ormone presente in natura, chiamato glucagon-like peptide-1 (GLP-1), che viene rilasciato dall'intestino dopo un pasto. Saxenda agisce sui recettori nel cervello che controllano l'appetito, provocando una sensazione di maggiore sazietà e minore fame. Questo può aiutare a consumare meno cibo e a ridurre il peso corporeo.

A cosa serve Saxenda

Saxenda si usa per perdere peso in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in adulti da 18 anni in poi con

- un indice di massa corporea (IMC) pari o superiore a 30 kg/m² (obeso)
- un indice di massa corporea (IMC) pari a 27 kg/m² e inferiore a 30 kg/m² (sovrappeso) e problemi di salute correlati al peso (come diabete, pressione sanguigna alta, livelli anormali di grassi nel sangue o problemi respiratori chiamati 'apnea ostruttiva nel sonno').

L'IMC (Indice di Massa Corporea) è una misura del peso in relazione all'altezza.

Deve continuare ad usare Saxenda solo se ha perso almeno 5% del proprio peso corporeo dopo 12 settimane con un dosaggio giornaliero di 3,0 mg/die (vedere paragrafo 3). Consulti il medico prima di continuare.

Dieta ed esercizio fisico

Il medico le farà iniziare un programma di dieta ed esercizio fisico. Proseguo questo programma durante l'uso di Saxenda.

2. Cosa deve sapere prima di usare Saxenda

Non usi Saxenda

- se è allergico a liraglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Saxenda.

L'uso di Saxenda non è raccomandato se manifesta grave insufficienza cardiaca.

C'è un'esperienza limitata nell'uso di questo medicinale con pazienti di 75 anni o più anziani. L'uso di Saxenda non è raccomandato se ha 75 anni o più.

C'è un'esperienza limitata nell'uso di questo medicinale in pazienti con problemi renali. Se ha patologie renali o è in dialisi, consulti il medico.

C'è un'esperienza limitata nell'uso di questo medicinale in pazienti con problemi al fegato. Se ha problemi al fegato, consulti il medico.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato se ha gravi problemi allo stomaco o all'intestino, che si manifestano con un rallentato svuotamento dello stomaco (detto gastroparesi), o se ha una malattia infiammatoria intestinale.

Persone diabetiche

Se ha il diabete, non usi Saxenda come sostituto dell'insulina.

Infiammazione del pancreas

Si rivolga al medico se ha o ha avuto una malattia del pancreas.

Infiammazione e calcoli della cistifellea

Se perde peso in misura sostanziale, è a rischio di calcoli della cistifellea con conseguente infiammazione di questo organo. Interrompa il trattamento con Saxenda e contatti immediatamente il medico se manifesta dolori forti alla parte dell'addome, lato destro sotto le costole, che di solito possono peggiorare. Il dolore può essere avvertito fino a raggiungere la schiena o la spalla destra. Vedere paragrafo 4.

Patologia tiroidea

Se ha malattie della tiroide, compreso noduli e ingrossamento della ghiandola tiroidea, consulti il medico.

Frequenza cardiaca

Si rivolga al medico se ha palpitazioni (ha la sensazione di sentire il battito cardiaco) o se ha la sensazione di battito cardiaco accelerato a riposo durante il trattamento con Saxenda.

Perdita di liquidi e disidratazione

Quando inizia il trattamento con Saxenda, può perdere liquidi corporei o disidratarsi. Questo può essere dovuto a nausea, vomito e diarrea. È importante evitare la disidratazione bevendo molti liquidi. Se ha qualsiasi domanda o dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Bambini e adolescenti

Saxenda non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età perché gli effetti e la sicurezza di questo medicinale non sono stati studiati in questa fascia di età.

Altri medicinali e Saxenda

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare, parli con il medico, il farmacista o l'infermiere se:

- sta assumendo medicinali per il diabete chiamati 'sulfaniluree' (come glimepiride o glibenclamide) o se sta assumendo insulina – il livello di zucchero nel sangue potrebbe diminuire (ipoglicemia) quando usa questi medicinali con Saxenda. Il medico può correggere la dose dei medicinali per il diabete per evitare la diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Vedere paragrafo 4 per i segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue. Se corregge la dose di insulina il medico le raccomanderà di monitorare più frequentemente la glicemia.
- sta prendendo warfarin o altri medicinali per bocca per ridurre la coagulazione del sangue (anticoagulanti). Possono essere necessari esami del sangue più frequenti per determinare la capacità del sangue di coagulare.

Gravidanza e allattamento

Non usi Saxenda se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza perché non è noto se Saxenda possa avere effetti sul feto.

Non allatti al seno se sta usando Saxenda perché non è noto se Saxenda passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Saxenda eserciti effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Alcuni pazienti possono avvertire vertigini durante l'assunzione di Saxenda principalmente durante i primi 3 mesi di trattamento (vedere la sezione "**Possibili effetti indesiderati**"). In caso di vertigini, prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari. Per ulteriori informazioni, si rivolga al medico.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Saxenda

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Saxenda

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il medico le farà iniziare un programma di dieta ed esercizio fisico. Prosegua questo programma durante l'uso di Saxenda.

Quantità da iniettare

Il trattamento inizierà a una dose bassa che verrà aumentata gradualmente nel corso delle prime cinque settimane di trattamento.

- Quando inizia per la prima volta a usare Saxenda, la dose iniziale è 0,6 mg una volta al giorno, per almeno una settimana.
- Il medico le indicherà di aumentare gradualmente la dose di 0,6 mg di solito ogni settimana fino a raggiungere la dose raccomandata di 3,0 mg una volta al giorno.

Il medico le dirà quanto Saxenda usare ogni settimana. Solitamente le verrà detto di seguire la tabella di seguito.

Settimana	Dose iniettata
Settimana 1	0,6 mg una volta al giorno

Settimana 2	1,2 mg una volta al giorno
Settimana 3	1,8 mg una volta al giorno
Settimana 4	2,4 mg una volta al giorno
Dalla settimana 5 in poi	3,0 mg una volta al giorno

Una volta raggiunta la dose raccomandata di 3,0 mg nella settimana 5 di trattamento, continui a usare questa dose fino al termine del periodo di trattamento. Non aumenti ulteriormente la dose.

Il medico valuterà il suo trattamento a intervalli regolari.

Come e quando usare Saxenda

- Prima di usare la penna per la prima volta, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare.
- Può usare Saxenda in qualsiasi ora del giorno, con o senza cibo e bevande.
- Usi Saxenda approssimativamente alla stessa ora ogni giorno; scelga un'ora del giorno che le risulti comoda.

Dove iniettare

Saxenda si somministra per iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

- Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la vita (addome), la parte anteriore delle cosce o la parte superiore delle braccia.
- Non inietti il medicinale in una vena o in un muscolo.

Istruzioni dettagliate per l'uso sono riportate sul retro di questo foglio.

Persone diabetiche

Informi il medico se ha il diabete. Il medico potrebbe correggere la dose dei medicinali per il diabete per evitare la diminuzione del livello di zucchero nel sangue.

- Non misceli Saxenda con altri medicinali iniettabili (per es. insuline).
- Non usi Saxenda insieme ad altri medicinali che contengono agonisti del recettore del GLP-1 (come exenatide o lixisenatide).

Se usa più Saxenda di quanto deve

Se usa più Saxenda di quanto deve, informi immediatamente il medico o si rechi all'ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale. Può aver bisogno di un trattamento medico. Possono verificarsi i seguenti effetti:

- nausea
- vomito.

Se dimentica di usare Saxenda

- Se dimentica una dose e si accorge della dimenticanza entro 12 ore da quando solitamente usa la dose, la inietti non appena se ne ricorda.
- Tuttavia, se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui avrebbe dovuto usare Saxenda, salti la dose dimenticata e inietti quella successiva il giorno dopo all'ora abituale.
- Non usi una dose doppia né aumenti la dose il giorno successivo per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Saxenda

Non interrompa il trattamento con Saxenda senza averne parlato al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Raramente sono state segnalate alcune reazioni allergiche gravi (anafilassi) in pazienti che usano Saxenda. Si rivolga immediatamente al medico se manifesta sintomi quali problemi respiratori, gonfiore del viso e della gola e battito cardiaco accelerato.

Con frequenza non comune sono stati segnalati casi di infiammazione del pancreas (pancreatite) in pazienti che usano Saxenda. La pancreatite è una condizione medica grave potenzialmente pericolosa per la vita.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, interrompa Saxenda e contatti immediatamente il medico:

- Dolori forti e persistenti all'addome (regione dello stomaco) che possono raggiungere la schiena, così come nausea e vomito, possono essere un segno di un'infiammazione del pancreas (pancreatite).

Altri effetti indesiderati

Molto comune: interessa più di 1 persona su 10

- Nausea (sensazione di malessere), vomito, diarrea, stitichezza – generalmente scompaiono dopo qualche giorno o settimana

Comune: interessa fino a 1 persona su 10

- Problemi allo stomaco e all'intestino, quali indigestione (dispepsia), infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), mal di stomaco, dolore nella parte superiore dello stomaco, pirosi (bruciore), gonfiore addominale, aria (flatulenza), eruttazione e bocca secca
- Sensazione di debolezza o stanchezza
- alterazione del senso del gusto
- Capogiro
- Difficoltà a dormire (insonnia). In genere si manifesta nei primi 3 mesi di trattamento
- calcoli biliari
- Reazioni al sito di iniezione (come livido, dolore, irritazione, prurito ed eruzione cutanea)
- Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, mal di testa, battito cardiaco accelerato, nausea, sensazione di avere molta fame, alterazioni della vista, sonnolenza, sensazione di debolezza, nervosismo, ansia, confusione, difficoltà di concentrazione e tremore. Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se nota questi segni premonitori
- Aumento degli enzimi pancreatici, tali come lipasi e amilasi.

Non comune: interessa fino a 1 persona su 100

- Perdita di liquidi (disidratazione). È più probabile che si verifichi all'inizio del trattamento e potrebbe essere causata dal vomito, dalla nausea e della diarrea
- Ritardo nello svuotamento dello stomaco
- Infiammazione della cistifellea
- Reazioni allergiche compresa eruzione cutanea
- Sensazione di malessere generalizzato
- Polso accelerato.

Raro: interessa fino a 1 persona su 1.000

- Funzionalità renale ridotta
- Insufficienza renale acuta. I segni possono includere riduzione del volume di urina, gusto metallico in bocca e facilità di formazione di lividi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Saxenda

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Saxenda dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima del primo uso:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere lontano dal comparto congelatore.

Dopo aver iniziato a usare la penna:

Si può conservare la penna per 1 mese sotto 30°C o in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere lontano dal comparto congelatore.

Quando non usa la penna, la conservi con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi il medicinale se la soluzione non è limpida e incolore o quasi incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Saxenda

- Il principio attivo è liraglutide. 1 ml di soluzione iniettabile contiene 6 mg di liraglutide. Una penna preriempita contiene 18 mg di liraglutide.
- Gli altri eccipienti sono sodio fosfato dibasico diidrato, propilenglicole, fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Saxenda e contenuto della confezione

Saxenda è fornito come soluzione iniettabile limpida e incolore o quasi incolore, in una penna preriempita. Ogni penna contiene 3 ml di soluzione ed è in grado di erogare dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.

Saxenda è disponibile in confezioni contenenti 1, 3 o 5 penne. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi non sono inclusi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di Saxenda 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la penna preriempita di Saxenda.

Non usi la penna senza aver ricevuto un addestramento adeguato dal medico o dall'infermiere.

Inizi con il controllare la penna per **accertarsi che contenga Saxenda 6 mg/ml**, quindi guardi le illustrazioni che seguono per imparare le diverse parti della penna e l'ago.

Se è non vedente o ha gravi problemi alla vista, non usi questa penna senza aiuto. Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna preriempita di Saxenda.

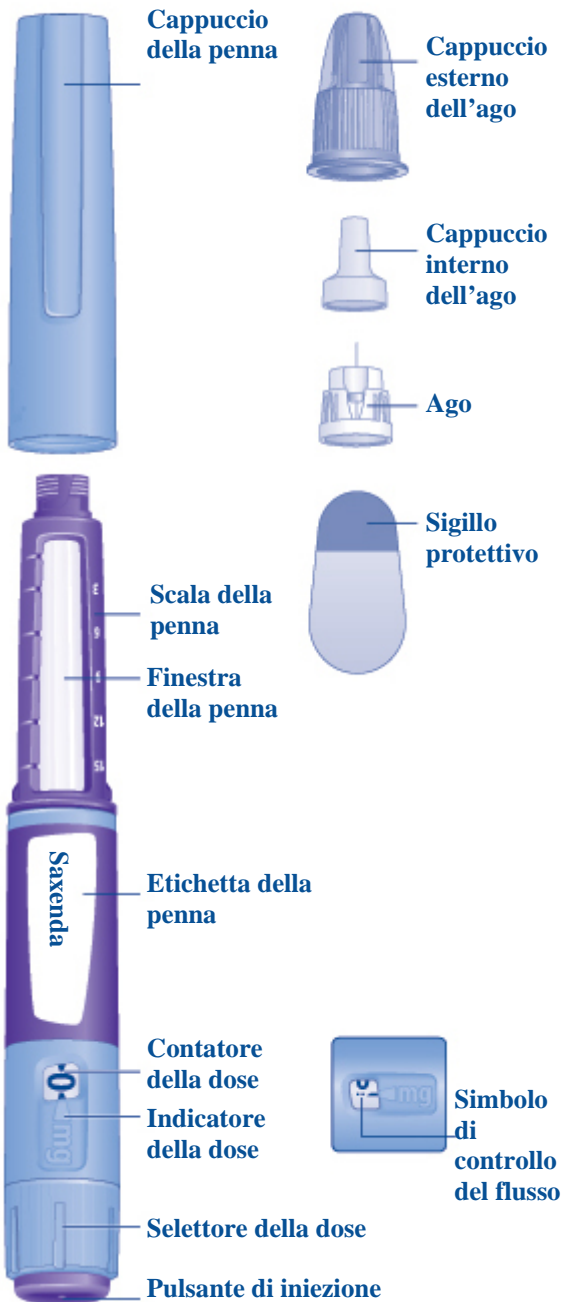
La penna è una penna preriempita con dose selezionabile. Contiene 18 mg di liraglutide ed eroga dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg. La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32 G.

Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

▲ Informazioni importanti

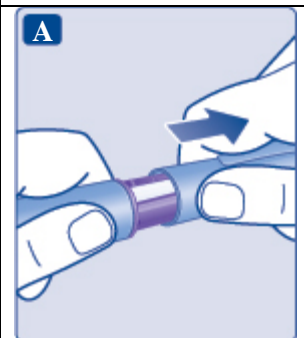
Presti particolare attenzione a queste note perché sono importanti per un uso sicuro della penna.

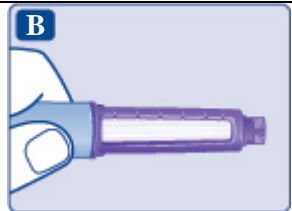
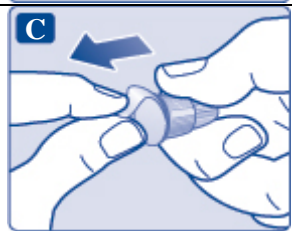
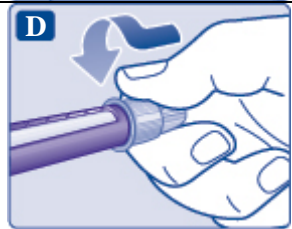
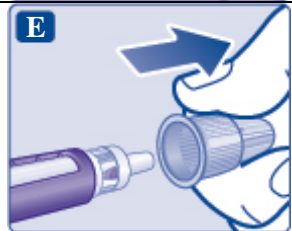
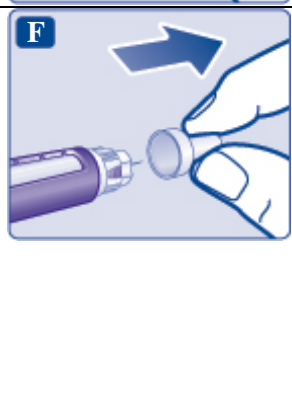


Penna preriempita di Saxenda con ago (esempio)



1 Preparazione della penna con un nuovo ago

- **Controlli il nome e l'etichetta colorata** della penna per accertarsi che contenga Saxenda. Questo è particolarmente importante se lei usa più di un tipo di medicinale iniettabile. L'uso del medicinale errato può essere dannoso per la salute.
- **Tolga il cappuccio dalla penna.**



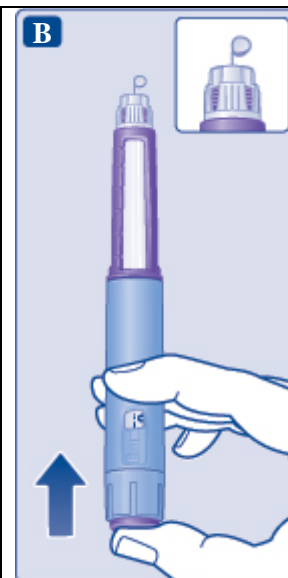
<ul style="list-style-type: none"> • Controlli che la soluzione nella penna sia limpida e incolore. Guardi attraverso la finestra della penna. Se la soluzione appare opalescente, non usi la penna. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prenda un ago nuovo e rimuova il sigillo protettivo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prema l'ago ben dritto sulla penna e lo ruoti fino a serrarlo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo. Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Se tenta di rimetterla, potrebbe pungersi accidentalmente con l'ago. Una goccia di soluzione può comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale, ma deve comunque controllare il flusso se sta usando una penna nuova per la prima volta. Non agganci un nuovo ago alla penna finché non è pronto a praticare l'iniezione. <p>⚠ Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Questo previene ostruzioni degli aghi, contaminazione, infezione e dosaggio errato.</p> <p>⚠ Non usi mai un ago piegato o danneggiato.</p>	
<p>2 Controllo del flusso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlli il flusso prima della prima iniezione con una penna nuova. Se la penna è già stata utilizzata, vada direttamente al passaggio 3, "Selezione della dose". • Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non mostra il simbolo di controllo del flusso (). 	

- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non si riposiziona sullo 0. Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
 Sulla punta dell'ago deve apparire una goccia di soluzione.

Sulla punta dell'ago può rimanere una piccola goccia, ma non verrà iniettata.

Se non compare nessuna goccia ripeta il passaggio 2, "Controllo del flusso" fino a 6 volte. Se non compare ancora nessuna goccia, cambi l'ago e ripeta il passaggio 2, "Controllo del flusso" ancora una volta.
Se non compare nessuna goccia, getti la penna e usi una nuova.

- △ **Si assicuri sempre che compaia una goccia** sulla punta dell'ago prima di utilizzare una penna nuova per la prima volta. La presenza della goccia assicura il flusso della soluzione.
 Se la goccia non compare, **non** verrà iniettato medicinale, anche se il contatore della dose può muoversi. **Questa situazione può essere indicativa di un ago ostruito o danneggiato.**
 Se non controlla il flusso prima della prima iniezione con ogni penna nuova, potrebbe non iniettarsi la dose prescritta e non ottenere l'effetto desiderato di Saxenda.



3 Selezione della dose

- **Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non mostra la dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg).**
 Se seleziona la dose errata, può correggerla ruotando il selettore della dose avanti o indietro.
 Sulla penna è possibile selezionare un massimo di 3,0 mg.

Il selettore della dose cambia la dose. Solo il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quanti mg sono stati selezionati per ogni dose.

Può selezionare fino a 3,0 mg per dose. Quando la penna contiene meno di 3,0 mg, il contatore della dose si arresta prima di visualizzare 3,0.

Il selettore della dose emette uno scatto diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di mg residui. Non conti gli scatti della penna.


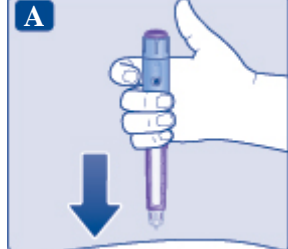
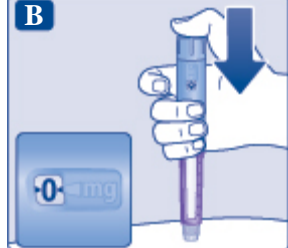


- △ **Prima di iniettare il medicinale, usi sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per vedere quanti mg sono stati selezionati.**
 Non conti gli scatti della penna.
 Non usi la scala della penna, che mostra solo approssimativamente quanta soluzione è rimasta nella penna.
Con il selettore della dose devono essere selezionate solo dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg. La dose selezionata deve allinearsi con precisione con l'indicatore della dose per assicurare che venga erogata una dose corretta.

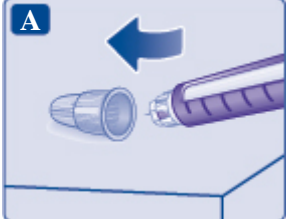
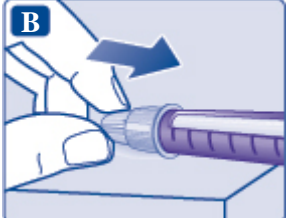
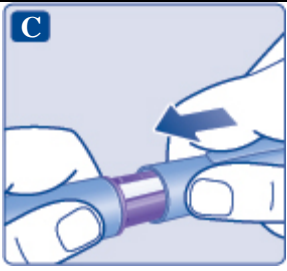


Quanta soluzione è rimasta?

- La **scala della penna** mostra **approssimativamente** quanta soluzione è rimasta nella penna.



<ul style="list-style-type: none"> • Per vedere precisamente quanta soluzione è rimasta, usi il contatore della dose: Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non si arresta. Se mostra 3,0, nella penna sono rimasti almeno 3,0 mg. Se il contatore della dose si arresta prima di 3,0 mg, vuol dire che non è rimasta una quantità di soluzione sufficiente per una dose intera da 3,0 mg. <p>Se le serve più medicinale di quello rimasto nella penna Solo dopo aver ricevuto un apposito addestramento o istruzioni dal medico o dall'infermiere, può suddividere la dose tra la penna attualmente in uso e una penna nuova. Usi una calcolatrice per pianificare le dosi secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere.</p> <p>⚠ Faccia molta attenzione a calcolare la dose corretta. Se non è sicuro su come suddividere la dose tra due penne, selezioni e inietti la dose che le occorre utilizzando una penna nuova.</p>	 <p>B</p> <p>Esempio. Contatore della dose arrestato: 2,4 mg rimasti</p>
<p>4 Iniezione della dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserisca l'ago nella pelle come le ha mostrato il medico o l'infermiere. • Si assicuri di vedere il contatore della dose. Non lo copra con le dita per evitare di interrompere l'iniezione. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Prema e tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non mostra 0. Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose. Può sentire o percepire uno scatto. 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga l'ago nella pelle dopo che il contatore della dose si è riposizionato sullo 0 e conti lentamente fino a 6. • Se l'ago viene estratto prima, può notare un flusso di soluzione che fuoriesce dalla punta dell'ago. In tal caso, non verrà erogata l'intera dose. 	 <p>C Contare lentamente: 1-2-3-4-5-6</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Estragga l'ago dalla pelle. Se compare del sangue al sito di iniezione, eserciti una leggera pressione senza sfregare l'area. <p>Dopo l'iniezione, può vedere una goccia di soluzione sulla punta dell'ago. Questo fenomeno è normale e non influisce sulla dose appena somministrata.</p> <p>⚠ Guardi sempre il contatore della dose per sapere quanti mg sta iniettando. Tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra 0. Come identificare un ago ostruito o danneggiato.</p>	 <p>D</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Se sul contatore della dose non compare uno 0 dopo aver premuto continuamente il pulsante di iniezione, è possibile che si sia usato un ago ostruito o danneggiato. • In questo caso – non sarà stato somministrato nessun medicinale – anche se il contatore della dose si è spostato dalla dose originaria impostata. <p>Come gestire un ago ostruito. Sostituisca l’ago come descritto nel passaggio 5 “Dopo l’iniezione” e ripeta tutti i passaggi a partire dal passaggio 1 “Preparazione della penna con un nuovo ago”. Si assicuri di selezionare l’intera dose necessaria.</p> <p>Non tocchi mai il contatore della dose durante l’iniezione per evitare di interrompere l’iniezione.</p>	
<p>5 Dopo l’iniezione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserisca la punta dell’ago nel cappuccio esterno appoggiato su una superficie piana, senza toccare l’ago o il cappuccio esterno dell’ago. 	 <p>Diagram A shows a hand holding a purple pen with a needle attached. The needle is being inserted into a clear, cylindrical outer cap. A blue arrow points from the cap towards the needle tip.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Quando l’ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno dell’ago facendo attenzione. • Sviti l’ago e lo getti con attenzione. 	 <p>Diagram B shows a hand holding the purple pen. The outer cap is being pushed onto the needle. A blue arrow points from the cap towards the needle.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rimetta il cappuccio della penna sulla penna dopo ogni uso per proteggere la soluzione dalla luce. <p>Getti sempre l’ago dopo ogni iniezione per assicurare iniezioni confortevoli e prevenire le ostruzioni degli aghi. Se l’ago è ostruito, non verrà iniettato medicinale.</p> <p>Quando la penna è vuota, la getti senza l’ago attaccato come da istruzioni del medico, dell’infermiere, del farmacista o delle autorità locali.</p> <ul style="list-style-type: none"> △ Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell’ago. Può pungersi con l’ago. △ Rimuova sempre l’ago dalla penna dopo ogni iniezione. Questo può prevenire ostruzioni degli aghi, contaminazione, infezione, perdita di soluzione e dosaggio errato. 	 <p>Diagram C shows a hand holding the purple pen. The needle is being removed from the pen. A blue arrow points from the needle towards the pen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> △ Altre informazioni importanti • Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini. • Non condivida mai la penna e gli aghi con altre persone. • Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi usati per prevenire lesioni provocate dagli aghi e infezioni crociate. 	
<p>Manutenzione della penna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non lasci la penna in auto o in altri luoghi dove possa surriscaldarsi o diventare troppo fredda. • Non inietti Saxenda se è stato congelato. Il prodotto che è stato congelato può non indurre l’effetto desiderato del medicinale. • Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi. 	

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Non lavi, immerga o lubrifici la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.• Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure. Se la fa cadere o se sospetta un problema, agganci un nuovo ago e verifichi il flusso della soluzione prima dell'iniezione.• Non cerchi di riempire nuovamente la penna. Quando è vuota, deve essere gettata.• Non cerchi di riparare o smontare la penna. | |
|---|--|